

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a nicardipina, as conclusões científicas são as seguintes:

A nicardipina é um bloqueador da entrada do Ca^{2+} (BEC) que inibe o CYP3A4. O tacrolímus é um inibidor da calcineurina, utilizado como imunossupressor para prevenir a rejeição de órgãos, metabolizado principalmente pelo citocromo P450 3A4.

As concentrações aumentadas de tacrolímus são devidas à inibição do CYP3A4 pela nicardipina, com a consequente inibição do metabolismo do tacrolímus. O tacrolímus também é metabolizado pelo CYP3A5, que é uma via secundária que se torna importante quando o CYP3A4 é inibido. O CYP3A5 não é geneticamente expresso em todos os indivíduos. Em doentes que, geneticamente, não possuem a via alternativa para o metabolismo do tacrolímus (CYP3A5), a nicardipina poderá levar a sobreexposição ao tacrolímus e a concentrações tóxicas.

Com base nesta interação farmacocinética, é recomendável como medida de precaução a monitorização terapêutica de fármacos do imunossupressor tacrolímus (sirolímus e ciclosporina) no caso da administração concomitante de nicardipina, para manter um tratamento imunossupressor seguro e eficaz com o ajuste apropriado da posologia.

A informação do medicamento da maioria dos medicamentos que contêm nicardipina não menciona de um modo consistente a interação entre o tacrolímus e a nicardipina. Contudo, face aos dados apresentados nos RPS revistos, em particular as publicações da literatura relativas à interação entre a nicardipina e o tacrolímus, o PRAC considerou serem necessárias alterações à informação do medicamento dos medicamentos que contêm nicardipina. A secção 4.5 do resumo das características do medicamento dos medicamentos que contêm nicardipina deve ser alterada com a inclusão da substância ativa «tacrolímus» ao texto já existente relativo à ciclosporina, e do aconselhamento para se efetuar a monitorização do nível plasmático de tacrolímus. Além disso, o sirolímus também deve ser incluído na advertência da interação entre a nicardipina e os inibidores do CYP3A4, tais como a ciclosporina e o tacrolímus.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à nicardipina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) nicardipina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm a nicardipina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

• Secção 4.5

Deve ser revista uma advertência nos seguintes termos:

[...]

Ciclosporina, tacrolímus e sirolímus:

A administração concomitante de nicardipina e ciclosporina, tacrolímus ou sirolímus resulta em níveis plasmáticos elevados de ciclosporina, tacrolímus ou sirolímus. O nível de ciclosporina, tacrolímus ou sirolímus deve ser monitorizado e, se necessário, a posologia do imunossupressor e/ou da nicardipina deve ser reduzida.

[...]

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar [nome de fantasia do medicamento]

Outros medicamentos e [nome de fantasia do medicamento]

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

[...]

Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar outros medicamentos utilizados para controlar o sistema imunitário do organismo, tais como ciclosporina, tacrolímus ou sirolímus.

[...]

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro de 2017
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11 de março de 2017
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10 de maio de 2017