

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru nicardipină, concluziile științifice sunt următoarele:

Nicardipina este un blocant al canalelor de $\text{Ca}(2+)$ care inhibă CYP3A4. Tacrolimusul este un inhibitor al calcineurinei, utilizat ca medicament imunosupresor pentru prevenirea rejektului de organ, metabolizat în principal de citocromul P450 3A4.

Creșterea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus este determinată de inhibarea CYP3A4 de către nicardipină, cu inhibarea consecutivă a metabolizării tacrolimusului. Tacrolimusul este metabolizat și de CYP3A5, aceasta fiind o cale secundară, care devine importantă atunci când este inhibată calea de metabolizare prin intermediul CYP3A4. CYP3A5 nu este exprimat genetic la toți subiecții. La pacienții cărora le lipsește genetic calea alternativă pentru metabolizarea tacrolimusului, CYP3A5, administrarea de nicardipină poate duce la supraexpunere la tacrolimus și la concentrații plasmatice toxice.

Dată fiind această interacțiune farmacocinetică, se recomandă monitorizarea terapeutică atentă a medicamentului imunosupresor tacrolimus (sirolimus și ciclosporină) în cazul administrării concomitente cu nicardipină, pentru a se menține siguranța și eficacitatea tratamentului imunosupresor, cu ajustarea corespunzătoare a dozei.

Informațiile referitoare la produs pentru majoritatea medicamentelor care conțin nicardipină nu menționează în mod consecvent interacțiunea dintre tacrolimus și nicardipină. Cu toate acestea, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile revizuite, în special lucrările din literatura de specialitate privind interacțiunea dintre nicardipină și tacrolimus, PRAC a considerat că se justifică modificările aduse Informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin nicardipină. Punctul 4.5 din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele care conțin nicardipină trebuie modificat prin adăugarea substanței active „tacrolimus” la formulările existente deja cu privire la ciclosporină, precum și prin adăugarea recomandării de monitorizare a concentrației plasmatice de tacrolimus. În plus, trebuie adăugat și sirolimus la atenționările privind interacțiunea dintre nicardipină și inhibitorii de CYP3A4, cum sunt ciclosporina și tacrolimusul.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru nicardipină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin nicardipină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru Informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin nicardipină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la Informațiile referitoare la produs pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la produs
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

• Punctul 4.5

Trebuie revizuită o atenționare, după cum urmează:

[...]

Ciclosporină, tacrolimus și sirolimus:

Administrarea concomitentă de nicardipină și ciclosporină, tacrolimus sau sirolimus determină concentrații plasmatice crescute de ciclosporină, tacrolimus sau sirolimus. Concentrațiile plasmatice de ciclosporină, tacrolimus sau sirolimus trebuie monitorizate, iar doza de medicamente cu efect imunosupresor și/sau doza de nicardipină trebuie scăzută, dacă acest lucru este necesar.

[...]

Prospect

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [denumirea inventată a medicamentului]

[Denumirea inventată a medicamentului] împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

[...]

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați alte medicamente folosite pentru reglarea sistemului imunitar al organismului, cum sunt ciclosporina, tacrolimusul și sirolimusul.

[...]

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	ianuarie 2017 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 martie 2017
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 mai 2017