

Приложение II

**Научни заключения и основания за промяна на условията в
разрешенията за употреба**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на продуктите, съдържащи никардипин, за интравенозно приложение (вж. Приложение I)

Никардипин е блокер на калциевите канали от дихидропиридинов тип, който действа основно чрез периферна вазодилатация на съдовите гладки мускули, вместо на сърдечния мускул. След подаването на заявление за издаване на разрешение за употреба съгласно децентрализираната процедура (DCP) за генеричния продукт, който съдържащ никардипин, за интравенозно (ИВ) приложение (10 mg/10ml инжекционен разтвор) и оценката на досието на заявлението, референтната държава членка (РДЧ), Обединеното кралство, счита подадените клинични данни за недостатъчни, за да се определи ефикасността, безопасността и общото съотношение полза/риск на ИВ никардипин за предложените показания. За интравенозните генерични продукти не се изисква биоеквивалентност и поради това не са подавани такива данни. В допълнение РДЧ открива значителни несъответствия между предоставената информация и информацията за дозировката и безопасността в предложената кратка характеристика на продукта (КХП).

Поради това РДЧ решава да спре временно децентрализираната процедура в ден 210 и започва процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО с искане Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) да разгледа съотношението полза/риск на всички интравенозни продукти, съдържащи никардипин, за интравенозно приложение и да разясни данните в подкрепа на регистрацията на тези продукти. С оглед на установените несъответствия в одобрената на национално ниво информация за продукта, CHMP също счита, че е в интерес на общността да се хармонизира информацията за продукта в целия ЕС.

В оценката си CHMP взема предвид всички налични данни, включително публикувани проучвания, рецензии на статии и насоки, експертни становища, потребителски проучвания, национални насоки, както и данни за безопасността след разрешаването за употреба и базите данни на притежателите на разрешенията за употреба.

CHMP счита, че като цяло съществуват достатъчно доказателства за безопасността и ефикасността на съдържащите никардипин лекарствени продукти за ИВ приложение за лечение на следоперативна хипертония и лечение на остра животозастрашаваща хипертония в специфична среда, с подходяща специализирана намеса и наблюдение и когато се прилага от специалисти. CHMP счита, че интравенозният никардипин играе роля при аортна дисекция, въз основа на подадената информация, доказателствата за широкоразпространена употреба, експертните становища и отсъствието на нови сигнали за безопасността относно тази популация пациенти. Въпреки това, съгласно наличните доказателства, CHMP препоръчва клиничното приложение като лечение от втора линия, когато не е подходяща терапия с бързодействащи бета-блокери или в комбинация с бета-блокери, когато самостоятелното прилагане на бета-блокери не е ефективно. Интравенозният никардипин може да продължи да се използва и при злокачествена артериална хипертония/хипертонична енцефалопатия. Въпреки това, поради риск от повишаване на вътречерепното налягане, CHMP препоръчва добавянето на предупреждение за този риск. Относно лечението на тежка хипертония при бременност, CHMP взе предвид ограничените данни от проучвания, липсата на данни от дългосрочно проучване на заболяемостта и смъртността и препоръките в текущите насоки. Въпреки че в някои държави членки ИВ никардипин се използва като лечение от първа линия, CHMP счита относно прилагането на ИВ никардипин за преекламсия, че е подходящо да се включи показание за употреба като лечение от втора линия и съгласува показание за тежка преекламсия, когато други интравенозни антихипертонични средства не се препоръчват или са противопоказани.

С оглед на наличните доказателства и настоящите медицински знания по отношение на употребата на интравенозен никардипин и като се имат предвид потенциално сериозните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на никардипин, CHMP счита, че съотношението полза/риск на ИВ никардипин е отрицателно за някои показания, поради сериозните ограничения на данните за ефикасността.

Съществуват съображения относно безопасността, свързани с приложението на никардипин при пациенти с левокамерна сърдечна недостатъчност, както и при пациенти със съмнения за заболяване на коронарните артерии и поради това никардипин вече не следва да се използва при остра тежка хипертония, съпътствана с левокамерна декомпенсация и белодробен оток. Що се отнася до хипотонията, CHMP счита, че употребата на интравенозен никардипин при това показание вече не е от значение в контекста на текущата хирургична и анестетична практика.

Като има предвид ограничените данни за ефикасността и общите данни за безопасност, CHMP счита, че показанията за хипотония следва да се премахнат от информацията за продукта.

CHMP разглежда широкообхватното показание за хипертония през периоперативния период, което включва предоперативната фаза, самия момент на операция и следоперативния период. CHMP заключава, че наличните данни подкрепят единствено употребата на никардипин в следоперативна среда при показание за хипертония.

CHMP внася и съществени изменения в точка „Дозировка“ от информацията за продукта, включително включване на препоръки за специални популации, съгласно настоящите познания за употребата на интравенозен никардипин. След преглед на наличните данни за безопасността CHMP отбелязва, че най-честите нежелани лекарствени реакции и тези, които най-често водят до спиране на приема на лекарството, са сърдечносъдови ефекти и ефекти върху нервната система, свързани с очакваните вазодилатиращи ефекти на лекарството, по-конкретно главоболие, хипотония, зачервяване, оток и тахикардия. Възниква и стомашно-чревна непоносимост, като гадене. Нежеланите лекарствени реакции са сходни с тези при другите дихидропиридинови блокери на калциевите канали и не се счита, че влияят отрицателно на съотношението полза/риск на ИВ никардипин. В допълнение са изложени важни съображения във връзка с въвеждането на ИВ никардипин чрез болусно инжектиране на дозата или пряко интравенозно въвеждане, поради по-високия потенциален риск от ятрогенна хипотония, по-конкретно при прееклампися. Не са определени подходящи мерки за минимализиране на риска за намаляване на свързаните рискове, като се има предвид естеството на популацията пациенти и възможната спешна среда, в която се прилага ИВ никардипин. Поради това CHMP заключава, че никардипин за интравенозно приложение трябва да се въвежда единствено чрез продължителна инфузия, а не чрез болусно въвеждане на дозата, поради гореспоменатите съображения за безопасността.

Общо заключение и съотношение полза/риск

В резултат Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на интравенозните лекарствени продукти, съдържащи никардипин, остава положително, като се вземат предвид ограниченията, предупрежденията и другите промени в информацията за продукта.

Основания за промяна на условията в разрешението за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда всички налични данни, включително отговорите, представени от притежателите на разрешенията за употреба, публикуваните проучвания и данни след разрешаването за употреба;
- Комитетът счита, че наличните данни за ефикасността подкрепят употребата на никардипин за интравенозно приложение при лечение на остра животозастрашаваща хипертония и следоперативна хипертония;
- Комитетът счита, че с оглед на определените сериозни ограничения на данните за ефикасността и общите данни за безопасността на никардипин ползите вече не надвишават рисковете при някои показания, които следва да се премахнат по тази причина;
- Комитетът счита, че информацията за продукта следва да се актуализира, включително по отношение на терапевтичните показания, и препоръчва никардипин да се въвежда само чрез продължителна инфузия, а не чрез болусно въвеждане на дозата, поради съображения за безопасността.

В резултат на това Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи никардипин, за интравенозно приложение остава положително при нормални условия на употреба, като се вземат предвид съгласуваните промени в информацията за продукта.