

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků obsahujících nikardipin pro intravenózní podání (viz příloha I)

Nikardipin je blokátor vápníkových kanálů dihydropyridinového typu, který působí primárně prostřednictvím periferní vazodilatace v hladkých svaslech cév spíše než v srdečním svalu. Po podání žádosti o registraci generických přípravků obsahujících nikardipin pro intravenózní podání (10 mg / 10 ml injekčního roztoku) decentralizovaným postupem a posouzení dokumentace žádosti považoval referenční členský stát, Spojené království, předložené klinické údaje za nedostatečné ke stanovení účinnosti, bezpečnosti a celkového poměru přínosů a rizik intravenózního nikardipinu v navrhovaných indikacích. U intravenózních generických přípravků není požadována bioekvivalence, a proto nebyly žádné takové údaje předloženy. Referenční členský stát dále zjistil značné nesrovnalosti mezi předloženými informacemi a informacemi o dávkování a o bezpečnosti v navrhovaném souhrnu údajů o přípravku.

Referenční členský stát se proto rozhodl pozastavit decentralizovaný postup 210. den a zahájil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, přičemž požádal Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) o přezkoumání poměru přínosů a rizik všech intravenózních přípravků obsahujících nikardipin pro intravenózní podání a o objasnění údajů na podporu schválení těchto přípravků. Z důvodu zjištěných nesrovnalostí v informacích o přípravku schválených na vnitrostátní úrovni se výbor CHMP také domníval, že je v zájmu Společenství sjednotit informace o přípravku v celé EU.

Výbor CHMP zvážil v rámci svého posouzení všechny dostupné údaje, včetně publikovaných studií, přehledů článků a pokynů, vyjádření odborníků, uživatelských průzkumů, vnitrostátních pokynů i údajů o bezpečnosti z období po uvedení přípravků na trh a databází držitelů rozhodnutí o registraci.

Výbor CHMP dospěl k názoru, že celkově je k dispozici dostatek důkazů o bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků obsahujících nikardipin pro intravenózní podání v rámci léčby pooperační hypertenze a v rámci léčby akutní život ohrožující hypertenze za specifických podmínek, které zahrnují odpovídající odborný zákrok a monitorování a podání specialistou. Výbor CHMP měl za to, že na základě předložených informací, důkazů plynoucích z rozšířeného používání, vyjádření odborníků a nepřítomnosti nových bezpečnostních signálů u dané populace pacientů hraje intravenózní nikardipin roli u disekce aorty. Výbor CHMP nicméně v souladu s dostupnými důkazy doporučil klinické použití v rámci léčby druhé volby, pokud není vhodná léčba krátkodobě působícím beta-blokátorem, nebo léčba v kombinaci s beta-blokátorem, jestliže není samotný beta-blokátor účinný. Intravenózní nikardipin lze nadále podávat také u maligní arteriální hypertenze / hypertenzní encefalopatie, nicméně z důvodu rizika zvýšení intrakraniálního tlaku doporučil výbor CHMP doplnit upozornění týkající se tohoto rizika. Pokud jde o léčbu závažné hypertenze v těhotenství, vzal výbor CHMP v úvahu omezené údaje ze studií, nedostatek údajů z dlouhodobých studií o morbiditě a mortalitě a doporučení podle aktuálních pokynů. Přestože se v některých členských státech intravenózní nikardipin používá jako léčba první volby, výbor CHMP dospěl k názoru, že u preeklampsie je vhodné jej indikovat jako léčbu druhé volby, a souhlasil s indikací u závažné preeklampsie, pokud nejsou jiná intravenózní antihypertenziva doporučena nebo jsou kontraindikována.

Z hlediska dostupných důkazů a současných lékařských poznatků o intravenózním podávání nikardipinu a po zvážení potenciálně závažných nežádoucích účinků spojených s podáním nikardipinu dospěl výbor CHMP k názoru, že poměr přínosů a rizik intravenózního nikardipinu je v některých indikacích nepříznivý z důvodu značně omezených údajů o účinnosti.

Existují obavy týkající se bezpečnosti spojené s podáváním nikardipinu u pacientů se selháním levé komory srdeční i u pacientů s podezřením na ischemickou chorobu srdeční, a proto by nikardipin neměl být nadále podáván u akutní závažné hypertenze provázané dekompenzací levé komory a plicním edémem. Pokud jde o hypotenzi, výbor CHMP dospěl k názoru, že podávání intravenózního nikardipinu v této indikaci není již v souvislosti se současnou chirurgickou a anesteziologickou praxí relevantní. Po zvážení omezených údajů o účinnosti a celkového bezpečnostního profilu tedy výbor CHMP dospěl k názoru, že je třeba z informací o přípravku vyjmout indikace týkající se hypotenze.

Výbor CHMP přezkoumal širokou indikaci u hypertenze v perioperačním období zahrnujícím předoperační fázi, samotnou dobu operace a pooperační fázi. Výbor CHMP dospěl k závěru, že jsou k dispozici pouze údaje na podporu podávání nikardipinu v podmínkách indikace pooperační hypertenze.

Výbor CHMP rovněž provedl významné úpravy v informacích o přípravku v bodě týkajícím se dávkování, včetně doplnění doporučení u zvláštních populací v souladu se současnými poznatky o podávání intravenózního nikardipinu. Po přezkoumání dostupných údajů o bezpečnosti výbor CHMP

konstatoval, že nejčastějšími nežádoucími účinky a účinky, které vedou nejčastěji k vysazení léku, jsou účinky na kardiovaskulární a nervový systém spojené s očekávanými vazodilatačními účinky léku, zejména bolest hlavy, hypotenze, návaly, otok a tachykardie. Rovněž dochází ke gastrointestinální intoleranci, např. k nauze. Tyto nežádoucí účinky jsou stejné jako u jiných dyhydropyridinových blokátorů vápníkových kanálů a jejich vliv na poměr přínosů a rizik intravenózního nikardipinu není považován za nepříznivý. Dále se objevily značné obavy týkající se podávání intravenózního nikardipinu ve formě injekce s bolusovou dávkou nebo při přímém intravenózním podání z důvodu vyššího potenciálního rizika iatrogenní hypotenze, zejména u preeklampsie. Vzhledem k charakteru dané populace pacientů a možných naléhavých podmínek, při kterých je intravenózní nikardipin podáván, nebyla nalezena žádná vhodná opatření k minimalizaci rizik, která by související rizika snížila. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že nikardipin pro intravenózní podání by měl být z důvodu výše uvedených obav týkajících se bezpečnosti podáván pouze v kontinuální infuzi, nikoliv v bolusové dávce.

Celkový závěr a poměr přínosů a rizik

Výbor následně dospěl k závěru, že s ohledem na omezení, upozornění a další změny v informacích o přípravku je poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících intravenózní nikardipin i nadále příznivý.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor přezkoumal všechny dostupné údaje, včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci, publikovaných studií a údajů získaných po uvedení přípravků na trh,
- výbor dospěl k názoru, že dostupné údaje o účinnosti podporují intravenózní podávání nikardipinu v rámci léčby akutní život ohrožující hypertenze a pooperační hypertenze,
- výbor dospěl k názoru, že z hlediska zjištěných závažných omezení údajů o účinnosti a celkového bezpečnostního profilu nikardipinu jeho přínosy v některých indikacích již nadále nepřevyšují jeho rizika, a tyto indikace je proto třeba odstranit,
- výbor dospěl k názoru, že informace o přípravku je třeba aktualizovat včetně terapeutických indikací a doporučil, aby z důvodů obav týkajících se bezpečnosti byl nikardipin podáván pouze v kontinuální infuzi, nikoliv v bolusové dávce,

výbor následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících nikardipin pro intravenózní podání je i nadále příznivý za normálních podmínek podávání a za předpokladu schválených změn v informacích o přípravku.