

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder nicardipin til intravenøst brug (se bilag I)

Nicardipin er en calciumantagonist af dihydropyridintypen, der primært virker via perifer vasodilatation i glatmuskulaturen i karrene frem for i hjertemusklen. Efter modtagelse af en ansøgning om markedsføringstilladelse ved den decentrale procedure (DCP) for et generisk produkt indeholdende nicardipin til intravenøs (IV) anvendelse (10 mg/10 ml injektionsvæske, opløsning) og efter vurdering af ansøgningens dossier fandt referencemedlemsstaten (RMS) Det Forenede Kongerige de forelagte kliniske data utilstrækkelige til fastlæggelse af virkning, sikkerhed og overordnet benefit/risk-forhold af nicardipin til de ansøgte indikationer. Der kræves ikke bioækvivalens for intravenøse generiske produkter, hvorfor der ikke var indsendt sådanne data. Desuden fandt referencemedlemsstaten betydelige afvigelser mellem de forelagte oplysninger og oplysningerne om dosering og sikkerhed i det foreslåede produktresumé.

Referencemedlemsstaten besluttede derfor at suspendere DCP-proceduren på dag 210 og indledte en procedure i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF med anmodning til Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) om at gennemgå benefit/risk-forholdet for alle produkter indeholdende nicardipin til intravenøs anvendelse og at præcisere de data, der ligger til grund for markedsføringstilladelsen for disse produkter. På baggrund af de konstaterede afvigelser i den nationalt godkendte produktinformation fandt CHMP desuden, at det ville være i Fællesskabets interesse at harmonisere produktoplysningerne i hele EU.

I sin vurdering tog CHMP alle foreliggende data i betragtning, herunder publicerede undersøgelser, oversigter i artikler og retningslinjer, ekspertudtalelser, brugerundersøgelser, nationale retningslinjer samt sikkerhedsdata fra overvågning efter markedsføring og databaser hos indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CHMP fandt, at der overordnet foreligger tilstrækkelig evidens for sikkerheden og virkningen af lægemidler indeholdende nicardipin til intravenøs behandling af postoperativ hypertension og akut livstruende hypertension under nærmere bestemte omstændigheder med passende specialintervention og overvågning, hvor anvendelsen forstås af specialister. CHMP fandt, at intravenøs anvendelse af nicardipin har en rolle ved aortadissektion baseret på de forelagte oplysninger, evidensen for udbredt anvendelse, ekspertudtalelserne og fraværet af nye sikkerhedssignaler hos denne patientpopulation; ud fra den foreliggende evidens anbefalede CHMP imidlertid, at det anvendes som andetvalgspræparat, når behandling med korttidsvirkende betablokkere ikke er egnet, eller kombineret med en betablokker, når betablokade alene ikke er effektiv. Intravenøst nicardipin kan desuden fortsat anvendes ved malign arteriel hypertension/hypertensiv encefalopati; pga. risikoen for forhøjet intrakranielt tryk anbefalede CHMP imidlertid tilføjelse af en advarsel om denne risiko. Vedrørende behandling af svær hypertension under graviditet tog CHMP hensyn til de begrænsede undersøgelsesdata, de manglende langsigtede undersøgelsesdata om morbiditet og mortalitet og anbefalingerne i nugældende retningslinjer. Skønt nicardipin i nogle medlemsstater anvendes som førstevalgspræparat, fandt CHMP, at en indikation som andetvalgspræparat er passende for intravenøst nicardipin til præeklampsi, og fastlagde indikationen svær præeklampsi, når andre intravenøse antihypertensiva frarådes anvendt eller er kontraindiceret.

På baggrund af den foreliggende evidens og den aktuelle medicinske viden om anvendelsen af intravenøst nicardipin og i betragtning af de potentielt alvorlige bivirkninger ved anvendelse af nicardipin fandt CHMP, at benefit/risk-forholdet for intravenøst nicardipin er negativt til visse indikationer som følge af de alvorlige begrænsninger i dataene om virkning.

Der er sikkerhedsmæssige betænkeligheder forbundet med anvendelse af nicardipin ved venstresidig hjerteinsufficiens samt ved formodet koronararteriesygdom, hvorfor nicardipin ikke længere bør anvendes til akut svær hypertension med ledsagende dekomenseret insufficiens af venstre ventrikel og lungeødem. For hypotension fandt CHMP, at anvendelse af intravenøst nicardipin til denne indikation ikke længere er relevant i den nuværende kirurgiske og anæstetiske praksis. I betragtning af de begrænsede data om virkning og den overordnede sikkerhedsprofil fandt CHMP derfor, at indikationerne knyttet til hypotension bør slettes fra produktinformationen.

CHMP gennemgik den brede indikation hypertension i den perioperative periode bestående af den præoperative fase, selve operationen og den postoperative periode. CHMP konkluderede, at der kun foreligger data til støtte for anvendelse af nicardipin ved postoperativ hypertension.

CHMP foretog desuden væsentlige revisioner af afsnittet om dosering i produktinformationen, således at anbefalingerne til særlige populationer bringes på linje med den nuværende viden om anvendelse af intravenøst nicardipin. Efter gennemgang af de foreliggende sikkerhedsdata bemærkede CHMP, at de

almindeligste bivirkninger og de, der oftest medfører seponering af lægemidlet, er virkninger på hjerte-karsystemet og nervesystemet knyttet til lægemidlets forventede vasodilaterende effekt, dvs. hovedpine, hypotension, rødme, ødem og takykardi. Gastrointestinal intolerance såsom kvalme forekommer ligeledes. Disse bivirkninger svarer til dem, der optræder med andre calciumantagonister af dihydropyridintypen og blev ikke anset for at influere negativt på benefit/risk-forholdet for intravenøst nicardipin. Desuden blev rejst væsentlige betænkeligheder ved administration af intravenøst nicardipin som bolusinjektion eller direkte intravenøs administration på grund af den højere potentielle risiko for iatrogen hypotension, navnlig ved præeklamsi. Der blev ikke fundet egnede risikominimeringsforanstaltninger til mindske af de tilknyttede risici i betragtning af patientpopulations art og de mulige akutte omstændigheder, som intravenøst nicardipin anvendes under. CHMP konkluderede derfor, at intravenøs anvendelse af nicardipin kun bør ske ved kontinuerlig infusion og ikke ved bolusinjektion på baggrund af ovennævnte sikkerhedsmæssige betænkeligheder.

Samlet konklusion og benefit / risk-forhold

Udvalget konkluderede følgelig, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende nicardipin fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne begrænsninger samt advarsler og andre ændringer af produktinformationen.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget gennemgik alle foreliggende data, herunder besvarelserne fra indehaverne af markedsføringstilladelse, publicerede undersøgelser og data efter markedsføring,
- udvalget fandt, at de foreliggende data om virkning støtter intravenøs anvendelse af nicardipin til behandling af akut livstruende hypertension og postoperativ hypertension,
- i betragtning af de konstaterede alvorlige begrænsninger i dataene om virkning og den overordnede sikkerhedsprofil af nicardipin fandt udvalget, at fordelene for visse indikationers vedkommende ikke længere kunne anses for at overstige risiciene, og at disse indikationer derfor bør slettes,
- udvalget anbefalede, at produktinformationen opdateres, herunder de terapeutiske indikationer, og tilrådede, at nicardipin på grund af sikkerhedsbetænkeligheder kun administreres ved kontinuerlig infusion og ikke ved bolusinjektion,

konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende nicardipin til intravenøs anvendelse fortsat er positivt under normale anvendelsesbetingelser under forudsætning af de vedtagne ændringer af produktinformationen.