

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Nicardipin-haltiger Arzneimittel zur intravenösen Anwendung (siehe Anhang I)

Nicardipin ist ein Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ, der primär durch eine periphere Gefäßerweiterung der vaskulären glatten Muskulatur anstatt des Herzmuskels wirksam ist. Nach Einreichung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens für ein Nicardipin-haltiges Generikum zur intravenösen (i.v.) Anwendung (10 mg/10 ml Injektionslösung) und der Beurteilung des Antragsdossiers gelangte der Referenzmitgliedstaat Vereinigtes Königreich zu der Ansicht, dass die eingereichten klinischen Daten zur Bestimmung der Wirksamkeit, der Sicherheit und des Nutzen-Risiko-Profiles insgesamt von i.v. Nicardipin in den vorgeschlagenen Anwendungsgebieten unzureichend sind. Eine Bioäquivalenz ist für intravenöse Generika keine Voraussetzung und daher wurden keine derartigen Daten eingereicht. Darüber hinaus stellte der Referenzmitgliedstaat erhebliche Diskrepanzen zwischen den eingereichten Informationen und der Dosierung und den Sicherheitsinformationen in der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels fest.

Der Referenzmitgliedstaat entschied daher, das dezentralisierte Verfahren am Tag 210 auszusetzen, und leitete ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein, indem er den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) aufforderte, das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller Nicardipin-haltigen Arzneimittel zur intravenösen Anwendung und die Daten zur Unterstützung der Zulassung dieser Arzneimittel zu überprüfen. Angesichts der festgestellten Abweichungen zwischen den national zugelassenen Produktinformationen war der CHMP auch der Ansicht, dass es im Interesse der Gemeinschaft ist, die Produktinformationen innerhalb der EU zu harmonisieren.

Der CHMP berücksichtigte bei seiner Beurteilung alle verfügbaren Daten, einschließlich veröffentlichter Studien, Artikel und Revisionen von Richtlinien, Fachgutachten, Anwenderbefragungen, nationale Richtlinien und Sicherheitsdaten, die nach der Markteinführung erfasst wurden, sowie die Datenbanken des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Der CHMP war der Ansicht, dass insgesamt hinreichend Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit Nicardipin-haltiger Arzneimittel zur i.v. Anwendung zur Behandlung post-operativer Hypertonie sowie zur Behandlung akuter, lebensbedrohlicher Hypertonie unter spezifischen Umständen unter angemessener fachärztlicher Intervention und Überwachung und bei Anwendung durch einen Facharzt verfügbar ist. Der CHMP gelangte auf Grundlage der eingereichten Daten, der Evidenz der weitläufigen Anwendung, der Fachgutachten und des Fehlens neuer Sicherheitssignale in dieser Patientenpopulation zu der Ansicht, dass intravenöses Nicardipin bei Aortendissektionen eine Rolle spielt. Allerdings empfahl der CHMP in Übereinstimmung mit der verfügbaren Evidenz die klinische Anwendung als Second-line-Behandlung, wenn eine Therapie mit kurzwirksamen Beta-Blockern nicht geeignet ist, oder in Kombination mit einem Beta-Blocker, wenn eine Beta-Blockade allein nicht wirksam ist. Intravenöses Nicardipin kann auch weiterhin bei maligner arterieller Hypertonie/Hypertensionsenzephalopathie angewendet werden. Allerdings empfahl der CHMP aufgrund des Risikos einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks das Hinzufügen eines Warnhinweises auf dieses Risiko. In Bezug auf die Behandlung schwerer Hypertonie in der Schwangerschaft berücksichtigte der CHMP die begrenzten Studiendaten, das Fehlen einer Langzeit-Studie zur Morbidität und Mortalität sowie die Empfehlungen der aktuellen Richtlinien. Trotz der Anwendung als First-line-Behandlung in einigen Mitgliedstaaten gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass ein Anwendungsgebiet zur Second-line-Behandlung für i.v. Nicardipin zur Behandlung von Präeklampsie angemessen ist, und einigte sich auf ein Anwendungsgebiet bei schwerer Präeklampsie, wenn andere intravenöse Antihypertonika nicht empfohlen werden oder kontraindiziert sind.

Angesichts der verfügbaren Evidenz und des aktuellen medizinischen Wissens zur Anwendung intravenösen Nicardipins und unter Berücksichtigung der potenziell schweren Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Nicardipin gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von i.v. Nicardipin in einigen Anwendungsgebieten aufgrund von schwerwiegender Begrenztheit der Wirksamkeitsdaten negativ ist.

Es bestehen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der Anwendung von Nicardipin bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz sowie bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit. Daher sollte Nicardipin nicht mehr bei akuter, schwerer Hypertonie bei gleichzeitiger linksventrikulärer Dekompensation und Lungenödem angewendet werden. In Bezug auf Hypotonie war der CHMP der Ansicht, dass die Anwendung intravenösen Nicardipins im Kontext der aktuellen chirurgischen und anästhetischen Praxis nicht mehr relevant ist. Unter Berücksichtigung der begrenzten Wirksamkeitsdaten und des Sicherheitsprofils insgesamt war der CHMP daher der Ansicht, dass die

Anwendungsgebiete zur Behandlung von Hypotonie aus den Produktinformationen gestrichen werden sollten.

Der CHMP überprüfte das umfassende Anwendungsgebiet zur Behandlung von Hypertonie im perioperativen Zeitraum, der die präoperative Phase, den Zeitpunkt des Eingriffs sowie die postoperative Phase umfasst. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass nur Daten zur Unterstützung der Anwendung von Nicardipin beim Anwendungsgebiet der postoperativen Hypertonie verfügbar sind.

Der CHMP überarbeitete auch erheblich den Abschnitt zur Dosierung in den Produktinformationen. Hierzu zählte, dass er Empfehlungen bei speziellen Populationen mit dem aktuellen Wissen zur Anwendung intravenösen Nicardipins in Übereinstimmung brachte. Nach Überprüfung der verfügbaren Sicherheitsdaten stellte der CHMP fest, dass die häufigsten Nebenwirkungen und jene, die am häufigsten zum Beenden der Arzneimittelgabe führten, kardiovaskuläre Wirkungen und Wirkungen auf das Nervensystem im Zusammenhang mit den erwarteten gefäßerweiternden Wirkungen des Arzneimittels sind, insbesondere Kopfschmerzen, Hypotonie, Hitzewallungen, Ödeme und Tachykardie. Gastrointestinale Unverträglichkeit, wie etwa Übelkeit, tritt ebenfalls auf. Diese Nebenwirkungen stimmen mit anderen Kalziumkanalblockern vom Dihydropyridin-Typ überein und man war der Ansicht, dass sie sich nicht negativ auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von i.v. Nicardipin auswirken. Des Weiteren wurden erhebliche Bedenken bezüglich der Verabreichung von i.v. Nicardipin als Bolus-Dosis oder direkte intravenöse Gabe aufgrund eines höheren potenziellen Risikos für iatrogene Hypotonie, insbesondere bei Präeklampsie, erhoben. Es wurden keine geeigneten Maßnahmen zur Risikominimierung identifiziert, um die assoziierten Risiken angesichts der Patientenpopulation und der möglichen Notfallsituationen, in denen i.v. Nicardipin angewendet wird, zu senken. Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass Nicardipin zur intravenösen Anwendung aufgrund der oben aufgeführten Sicherheitsbedenken nur als Dauerinfusion und nicht als Bolus-Dosis verabreicht werden sollte.

Allgemeine Schlussfolgerung und Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der Ausschuss gelangte infolgedessen zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis intravenöser Nicardipin-haltiger Arzneimittel unter Berücksichtigung der Beschränkungen, Warnhinweise und anderen Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss überprüfte alle verfügbaren Daten, einschließlich der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Antworten, veröffentlichter Studien und Daten, die nach der Markteinführung erfasst wurden.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die verfügbaren Wirksamkeitsdaten die Anwendung von Nicardipin zur intravenösen Anwendung zur Behandlung akuter, lebensbedrohlicher Hypertonie und postoperativer Hypertonie unterstützen.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass der Nutzen in einigen Anwendungsgebieten angesichts der festgestellten schwerwiegenden Begrenztheit der Wirksamkeitsdaten und des Sicherheitsprofils von Nicardipin insgesamt nicht mehr gegenüber den Risiken überwiegt. Diese Anwendungsgebiete sollten daher gestrichen werden.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die Produktinformationen aktualisiert werden sollten, einschließlich in Bezug auf die Anwendungsgebiete, und riet dazu, Nicardipin aufgrund der Sicherheitsbedenken nur als Dauerinfusion und nicht als Bolus-Dosis zu verabreichen –

gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Nicardipin-haltiger Arzneimittel zur intravenösen Anwendung unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen unter normalen Anwendungsbedingungen weiterhin positiv ist.