

Παράρτημα Ι Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων για ενδοφλέβια χρήση που περιέχουν νικαρδιπίνη (βλ. Παράρτημα Ι)

Η νικαρδιπίνη είναι αναστολέας των διαύλων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης. Η αποτελεσματικότητά της έγκειται κυρίως στην περιφερική αγγειοδιαστολή των λείων μυών των αγγείων παρά των καρδιακών μυών. Μετά την υποβολή αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο πλαίσιο αποκεντρωμένης διαδικασίας για γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει νικαρδιπίνη για ενδοφλέβια χρήση (10 mg/10 ml ενέσιμο διάλυμα) και την αξιολόγηση του φακέλου της αίτησης, το Ηνωμένο Βασίλειο (το κράτος μέλος αναφοράς) έκρινε ότι τα υποβληθέντα κλινικά δεδομένα δεν είναι επαρκή για τον καθορισμό της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της συνολικής σχέσης οφέλους/κινδύνου της ενδοφλέβιας νικαρδιπίνης στις προτεινόμενες ενδείξεις. Για τα ενδοφλέβια γενόσημα προϊόντα δεν απαιτείται κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας και, ως εκ τούτου, δεν υποβλήθηκαν τέτοιου είδους δεδομένα. Επιπλέον, το κράτος μέλος αναφοράς διαπίστωσε σημαντικές ασυνέπειες μεταξύ των πληροφοριών που υποβλήθηκαν και των πληροφοριών δοσολογίας και ασφάλειας που προτείνονται στις περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Ως εκ τούτου, το κράτος μέλος αναφοράς αποφάσισε να αναστείλει την αποκεντρωμένη διαδικασία την ημέρα 210 και κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, ζητώντας από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να επανεξετάσει τη σχέση οφέλους/κινδύνου όλων των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νικαρδιπίνη, καθώς επίσης και να αποσαφηνίσει τα δεδομένα προς στήριξη της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στα εν λόγω προϊόντα. Λαμβανομένων υπόψη των προσδιορισθεισών αποκλίσεων στις εθνικά εγκεκριμένες πληροφορίες προϊόντος, η CHMP έκρινε ότι είναι προς το κοινωτικό συμφέρον η εναρμόνιση των πληροφοριών του προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

Κατά την αξιολόγηση, η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, μεταξύ των οποίων δημοσιευμένες μελέτες, επισκοπήσεις άρθρων και κατευθυντήριων γραμμών, δηλώσεις εμπειρογνομόνων, μελέτες χρηστών, εθνικές κατευθυντήριες γραμμές, καθώς και δεδομένα ασφάλειας από μετεγκριτικές βάσεις δεδομένων και βάσεις δεδομένων του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

Γενικά, η CHMP έκρινε επαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νικαρδιπίνη για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής υπέρτασης και την αντιμετώπιση της οξείας, απειλητικής για τη ζωή, υπέρτασης σε συγκεκριμένο περιβάλλον, όπου διασφαλίζεται η δυνατότητα παρέμβασης και παρακολούθησης από ειδικούς και υπό τον όρο ότι τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται από ειδικούς. Η CHMP έκρινε, βάσει των υποβληθεισών πληροφοριών, των αποδείξεων από την ευρεία χρήση, των δηλώσεων εμπειρογνομοσύνης και της απουσίας νέων σημάτων ασφάλειας στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, ότι τα ενδοφλέβια σκευάσματα νικαρδιπίνης διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στον διαχωρισμό της αορτής. Ωστόσο, σύμφωνα με τις διαθέσιμες αποδείξεις, η CHMP εισηγήθηκε την κλινική χρήση της ενδοφλέβιας νικαρδιπίνης ως θεραπεία δεύτερης γραμμής όταν η θεραπεία με βήτα αναστολείς βραχείας δράσης δεν είναι κατάλληλη, ή σε συνδυασμό με βήτα αναστολείς όταν η μονοθεραπεία με βήτα αναστολείς δεν είναι αποτελεσματική. Η ενδοφλέβια νικαρδιπίνη μπορεί να συνεχίσει να χρησιμοποιείται στην κακοήγη αρτηριακή υπέρταση/υπερτασική εγκεφαλοπάθεια. Ωστόσο, λόγω του κινδύνου αύξησης της ενδοκρανιακής πίεσης, η CHMP εισηγήθηκε την προσθήκη προειδοποίησης σχετικά με τον συγκεκριμένο κίνδυνο. Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της σοβαρής υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη, η CHMP έλαβε υπόψη τα περιορισμένα δεδομένα της μελέτης, την έλλειψη δεδομένων μακροχρόνιας μελέτης σχετικά με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, καθώς και τις συστάσεις των ισχυουσών κατευθυντήριων γραμμών. Παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ορισμένα κράτη μέλη, η CHMP έκρινε ότι τα ενδοφλέβια σκευάσματα νικαρδιπίνης ενδείκνυνται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για την αντιμετώπιση της προεκλαμψίας, συμφώνησε δε στη συμπερίληψη ένδειξης για τη σοβαρή προεκλαμψία όταν άλλοι ενδοφλέβιοι αντιυπερτασικοί παράγοντες δεν συνιστώνται ή αντενδείκνυνται.

Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων αποδείξεων και της τρέχουσας ιατρικής γνώσης σχετικά με τη χρήση ενδοφλέβιας νικαρδιπίνης, καθώς επίσης και των δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της νικαρδιπίνης, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου της ενδοφλέβιας νικαρδιπίνης είναι αρνητική για ορισμένες ενδείξεις λόγω ανεπαρκών δεδομένων αποτελεσματικότητας.

Υπάρχουν ανησυχίες ως προς την ασφάλεια οι οποίες σχετίζονται με τη χρήση της νικαρδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας, καθώς και σε ασθενείς με υποπτευόμενη στεφανιαία νόσο και, ως εκ τούτου, η νικαρδιπίνη δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιείται για την οξεία σοβαρή υπέρταση με συνοδό αντιρρόπηση αριστερής κοιλίας και πνευμονικό οίδημα. Σε ό,τι αφορά την υπόταση, η CHMP έκρινε ότι η χρήση της ενδοφλέβιας νικαρδιπίνης για τη συγκεκριμένη ένδειξη δεν συνάδει πλέον με τις ισχύουσες πρακτικές στους τομείς της χειρουργικής και της αναισθησίας. Λαμβάνοντας υπόψη τα περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και τη συνολική εικόνα ασφάλειας, η CHMP έκρινε ότι οι ενδείξεις για την υπόταση πρέπει να διαγραφούν από τις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εξέτασε την ευρεία ένδειξη για την υπέρταση κατά την περιεγχειρητική περίοδο, στην οποία περιλαμβάνεται η προεγχειρητική φάση, η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης αυτής καθαυτής και η μετεγχειρητική περίοδος. Η CHMP απεφάνθη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν μόνο τη χρήση της νικαρδιπίνης για την ένδειξη της μετεγχειρητικής υπέρτασης.

Η CHMP προέβει επίσης σε σημαντικές αναθεωρήσεις της ενότητας «Δοσολογία» στις πληροφορίες του προϊόντος, περιλαμβανομένης της εναρμόνισης των συστάσεων σχετικά με τη χρήση της ενδοφλέβιας νικαρδιπίνης σε ειδικούς πληθυσμούς προς την τρέχουσα γνώση. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια, η CHMP επεσήμανε ότι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν συχνότερα σε διακοπή της χρήσης του φαρμάκου είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα, οι οποίες σχετίζονται με τις αναμενόμενες αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις του φαρμάκου και, ειδικότερα, η κεφαλαλγία, η υπόταση, το ερύθημα, το οίδημα και η ταχυκαρδία. Επίσης, παρατηρείται γαστρεντερική δυσανεξία, όπως ναυτία. Οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες συνάδουν με αυτές άλλων διυδροπυριδινικών αναστολέων των διαύλων ασβεστίου και δεν θεωρείται ότι επιδρούν αρνητικά στη σχέση οφέλους/κινδύνου της ενδοφλέβιας νικαρδιπίνης. Επιπλέον, σημαντικές ανησυχίες εγέρθηκαν σε ό,τι αφορά τη χορήγηση ενδοφλέβιας νικαρδιπίνης με δόση εφόδου ή την απευθείας ενδοφλέβια χορήγηση, λόγω του υψηλότερου δυνητικού κινδύνου ιατρογενούς υπότασης, ιδίως στην προεκλαμψία. Δεν προσδιορίστηκαν κατάλληλα μέτρα ελαχιστοποίησης των σχετικών κινδύνων, δεδομένης της φύσης του πληθυσμού των ασθενών και του πιθανώς επείγοντος χαρακτήρα του περιβάλλοντος στο οποίο χρησιμοποιείται η ενδοφλέβια νικαρδιπίνη. Ως εκ τούτου, η CHMP απεφάνθη ότι η ενδοφλέβια νικαρδιπίνη πρέπει να χορηγείται μόνο με συνεχή έγχυση και όχι ως δόση εφόδου, λόγω των προαναφερθεισών ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια.

Γενικό πόρισμα και σχέση οφέλους/κινδύνου

Βάσει των παραπάνω, η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για τα ενδοφλέβια φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νικαρδιπίνη παραμένει θετική, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς, τις προειδοποιήσεις και τις λοιπές τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, μεταξύ των οποίων τις απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας, τις δημοσιευμένες μελέτες και τα μετεγκριτικά δεδομένα.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας είναι υποστηρικτικά της ενδοφλέβιας χρήσης της νικαρδιπίνης για τη θεραπεία της οξείας απειλητικής για τη ζωή υπέρτασης και της μετεγχειρητικής υπέρτασης.

- Η επιτροπή έκρινε ότι, λαμβανομένων υπόψη των προσδιορισθέντων σοβαρών περιορισμών των δεδομένων αποτελεσματικότητας και της γενικής εικόνας ασφάλειας της νικαρδιπίνης, τα οφέλη δεν υπερτερούν πλέον των κινδύνων σε ορισμένες ενδείξεις, οι οποίες συνεπώς πρέπει να διαγραφούν.
- Η επιτροπή έκρινε ότι οι πληροφορίες προϊόντος πρέπει να επικαιροποιηθούν, συμπεριλαμβανομένων των θεραπευτικών ενδείξεων, και συνέστησε τη χορήγηση της νικαρδιπίνης μόνο με συνεχή έγχυση και όχι με δόση εφόδου, λόγω ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νικαρδιπίνη για ενδοφλέβια χρήση παραμένει θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, λαμβάνοντας υπόψη τις εγκριθείσες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος.