

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee nikardipiinia sisältäviä laskimoon annettavia valmisteita (ks. liite I)

Nikardipiini on dihydropyridiineihin kuuluva kalsiumkanavan salpaaja, joka vaikuttaa pääasiassa perifeerisen vasodilataation kautta verisuonten sileässä lihaskudoksessa sydänlihaskudoksen sijasta. Kun nikardipiinia sisältävän, laskimoon annettavan (10 mg / 10 ml injektioneste, liuos) rinnakkaisvalmisteen myyntilupahakemus oli toimitettu hajautettuun menettelyyn ja hakemusasiakirjat arvioitu, viitejäsenvaltio Yhdistynyt kuningaskunta katsoi, ettei laskimoon annettavan nikardipiinin tehoa, turvallisuutta ja yleistä hyöty-riskisuhdetta ehdotetuissa käyttöaiheissa voitu määrittää toimitettujen kliinisten tietojen perusteella. Laskimoon annettavilta rinnakkaisvalmisteilta ei vaadita biologista samanarvoisuutta, joten tällaisia tietoja ei toimitettu. Viitejäsenvaltio havaitsi myös, että toimitettujen tietojen sekä ehdotetussa valmisteyhteenvedossa olevien annostus- ja turvallisuustietojen välillä oli merkittäviä eroja.

Näin ollen viitejäsenvaltio päätti keskeyttää hajautetun menettelyn päivänä 210 ja käynnisti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn pyytämällä lääkevalmistekomiteaa arvioimaan kaikkien laskimoon annettavien nikardipiinia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhteen ja selvittämään, mitkä tiedot tukivat myyntiluvan myöntämistä näille valmisteille. Koska kansallisesti hyväksytyissä valmistetiedoissa oli havaittu eroavuuksia, lääkevalmistekomitea katsoi, että on myös yhteisön edun mukaista yhtenäistää valmistetiedot kaikkialla EU:ssa.

Lääkevalmistekomitea käsitteli arvioinnissaan kaikki saatavilla olevat tiedot, mukaan lukien julkaistut tutkimukset, artikkelien ja ohjeiden arvoinnit, asiantuntijalausunnat, käyttäjätutkimukset, kansalliset ohjeet sekä turvallisuutta koskevat tiedot, jotka olivat peräisin markkinoille tulon jälkeisten tietojen ja myyntiluvan haltijan tietokannoista.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että kaiken kaikkiaan saatavilla on riittävästi tietoa laskimoon annettavien nikardipiinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta ja tehosta leikkauksen jälkeisen hypertension ja akuutin henkeä uhkaavan hypertension hoidossa tietyissä olosuhteissa, kun toimenpiteen toteuttaa ja potilaan vointia seuraa erikoislääkäri. Lääkettä antavat erikoislääkärit. Lääkevalmistekomitea katsoi, että toimitettujen tietojen, laajalle levinneen käytön, asiantuntijalausuntojen sekä uusien, tätä potilasryhmää koskevien turvallisuussignaalien puuttumisen perusteella laskimoon annettavalla nikardipiinilla on merkitystä aortan dissekoitumisessa, mutta saatavilla olevan näytön mukaisesti lääkevalmistekomitea suositteli kliinistä käyttöä vasta toissijaisena vaihtoehtona silloin, kun lyhytvaikutteinen beetasalpaajahoito ei sovi, tai yhdessä beetasalpaajan kanssa silloin, kun beetasalpaaja ei yksinään ole riittävän tehokas. Laskimoon annettavan nikardipiinin käyttöä voidaan jatkaa pahanlaatuisen hypertension tai hypertensiivisen enkefalopatian hoidossa. Kallonsisäisen paineen kohoamisen riskin vuoksi lääkevalmistekomitea suositteli, että valmistetietoihin lisätään tätä riskiä koskeva varoitus. Raskaudenaikaisen vaikean hypertension hoidon osalta lääkevalmistekomitea otti huomioon määrältään vähäiset tutkimustiedot, sairastuvuutta ja kuolleisuutta koskevien pitkäaikaisten tutkimustietojen puuttumisen sekä nykyisissä ohjeissa olevat suositukset. Vaikka tätä lääkettä käytetään joissakin jäsenvaltioissa ensisijaisena hoitona, lääkevalmistekomitea katsoi, että toissijainen käyttöaihe on asianmukainen laskimoon annettavan nikardipiinin osalta pre-eklampsian hoidossa, ja hyväksyi, että lääkettä voidaan käyttää vaikean pre-eklampsian hoidossa, kun muita laskimoon annettavia verenpainelääkkeitä ei suositella tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Laskimoon annettavan nikardipiinin käytöstä saatavilla olevan näytön ja nykyisen lääketieteellisen tietämyksen perusteella ja kun otetaan huomioon mahdollisesti vakavat haittavaikutukset, jotka liittyvät nikardipiinin käyttöön, lääkevalmistekomitea piti laskimoon annettavan nikardipiinin hyöty-riskisuhdetta tietyissä käyttöaiheissa kielteisenä, koska tehoa koskeviin tietoihin liittyi merkittäviä rajoitteita.

Nikardipiinin käyttöön liittyy turvallisuutta koskevia huolenaiheita potilailla, joilla on vasemman kammion vajaatoiminta, sekä potilailla, joilla epäillään olevan sepelvaltimotauti. Sen vuoksi nikardipiinia ei saa enää käyttää akuutin vaikean hypertension hoidossa, kun siihen liittyy vasemmasta kammion johtuva sydämen dekompensoituminen ja keuhkopöhö. Hypotension osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että laskimoon annettavan nikardipiinin käyttö tässä käyttöaiheessa ei ole enää olennaista nykyisten leikkaus- ja anestesiakäytäntöjen kannalta. Ottaen huomioon vähäiset tiedot tehosta ja kokonaisturvallisuusprofiili, lääkevalmistekomitea katsoi, että hypotensiota koskevat käyttöaiheet on poistettava valmistetiedoista.

Lääkevalmistekomitea arvioi laajan käyttöaiheen "perioperatiivinen hypertensio", johon kuuluu leikkausta edeltävä vaihe, leikkausvaihe ja leikkauksen jälkeinen vaihe. Lääkevalmistekomitea totesi, että saatavilla on vain sellaisia tietoja, jotka tukevat nikardipiinin käyttöä käyttöaiheessa leikkauksen jälkeinen hypertensio.

Lisäksi lääkevalmistekomitea teki keskeisiä tarkistuksia valmistetietojen annostusta koskevaan kohtaan ja muutti erityispotilasryhmiä koskevat suositukset vastaamaan nykyisiä tietoja laskimoon annettavasta nikardipiinista. Arvioituaan saatavilla olevat turvallisuustiedot lääkevalmistekomitea totesi, että yleisimmät haittavaikutukset ja ne, joiden vuoksi lääkkeen käyttö useimmiten lopetetaan, ovat kardiovaskulaarisia ja hermostollisia vaikutuksia, jotka liittyvät lääkkeen odotettuihin verisuonia laajentavaan vaikutukseen. Tällaisia vaikutuksia ovat eritoten päänsärky, hypotensio, punoitus, ödeema ja takykardia. Myös maha-suolikanavaan kohdistuvaa intoleranssia, kuten pahoinvointia, ilmenee. Nämä haittavaikutukset vastaavat muiden katsottu vaikuttavan kielteisesti laskimoon annettavan nikardipiinin hyöty-riskisuhteeseen. Lisäksi esitettiin merkitseviä huolenaiheita, jotka koskivat laskimoon annettavan nikardipiinin antamista bolusinjektiona tai suoraan laskimonsisäisesti. Nämä huolenaiheet johtuvat siitä, että hoidosta johtuvan hypotension riski on tällöin suurempi etenkin pre-eklampsiaa. Näiden asianmukaisia toimia riskien pienentämiseksi ei määritetty potilasryhmän luonteen vuoksi ja siksi, että laskimoon annettavaa nikardipiinia käytetään mahdollisesti hätätilanteissa. Näin ollen lääkevalmistekomitea päätti, että laskimonsisäisesti käytettäväksi tarkoitettua nikardipiinia tulee antaa ainoastaan jatkuvana infuusiona eikä boluksena edellä esitettyjen turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi.

Johtopäätökset ja hyöty-riskisuhde

Komitea päätti, että laskimoon annettavien nikardipiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista huomioon ottaen valmistetietoihin lisättävät rajoitukset, varoitukset ja muut valmistetietoihin tehtävät muutokset.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, mukaan lukien myyntiluvan haltijoiden toimittamat vastaukset sekä julkaistut tutkimukset ja markkinoille tulon jälkeiset tiedot.
- Komitea katsoi, että saatavilla olevat tiedot tehosta tukevat nikardipiinin laskimonsisäistä käyttöä akuutin henkeä uhkaavan hypertension ja leikkauksen jälkeisen hypertension hoidossa.
- Komitea totesi, että tehoa koskevissa tiedoissa havaittujen vakavien rajoitteiden ja nikardipiinin kokonaisturvallisuusprofiilin perusteella hyödyn ei katsottu olevan enää riskejä suurempia tietyissä käyttöaiheissa, jotka on näin ollen poistettava valmistetiedoista.
- Komitea katsoi, että valmistetietoja on päivitettävä myös käyttöaiheiden osalta, ja ohjeisti, että nikardipiinia tulee antaa ainoastaan jatkuvana infuusiona eikä boluksena turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi.

Näin ollen komitea päätti, että nikardipiinia sisältävien, laskimonsisäiseen käyttöön tarkoitettujen lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista normaaleissa käyttöolosuhteissa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.