

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant de la nicardipine utilisés par voie intraveineuse (voir Annexe I).

La nicardipine est un inhibiteur des canaux calciques de la famille des dihydropyridines, qui agit principalement sur la vasodilatation périphérique du muscle lisse vasculaire plutôt que sur le muscle cardiaque. Suite à la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché par la procédure décentralisée pour un médicament générique contenant de la nicardipine utilisé par voie intraveineuse (IV) (solution injectable à 10 mg/ml) et à l'évaluation du dossier de la demande, l'État membre de référence, le Royaume-Uni, a considéré que les données cliniques soumises étaient insuffisantes pour déterminer l'efficacité, la sécurité et le rapport global bénéfice/risque de la nicardipine IV dans les indications proposées. Puisqu'aucune bioéquivalence n'est exigée pour les médicaments génériques administrés par voie intraveineuse, aucune donnée de ce type n'a été présentée. Par ailleurs, l'État membre de référence a également constaté d'importantes différences entre les informations soumises et les informations relatives à la posologie et à la sécurité figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) proposé.

L'État membre de référence a donc décidé de suspendre la procédure décentralisée au 210^e jour et a entamé une procédure au titre de l'article 31 de la directive n° 2001/83/CE, demandant au comité des médicaments à usage humain (CHMP) d'examiner le rapport bénéfice/risque de tous les médicaments contenant de la nicardipine intraveineuse utilisés par voie intraveineuse, et de clarifier les données justifiant l'autorisation de ces médicaments. Compte tenu des divergences constatées dans les informations sur le produit approuvées au niveau national, le CHMP a également estimé qu'il était de l'intérêt de la communauté d'harmoniser les informations sur le produit dans l'ensemble de l'UE.

Le CHMP a tenu compte de toutes les données disponibles dans son évaluation, y compris les études publiées, les articles de synthèse et les revues de lignes directrices, les déclarations d'experts, les enquêtes auprès des utilisateurs, les lignes directrices nationales, ainsi que les données de sécurité issues des bases de données des titulaires des autorisations de mise sur le marché et de l'expérience acquise après mise sur le marché.

Le CHMP a estimé que, dans l'ensemble, il existait suffisamment de preuves de la sécurité et de l'efficacité des médicaments contenant de la nicardipine utilisés par voie IV dans le traitement de l'hypertension post-opératoire et le traitement de l'hypertension aiguë mettant en jeu le pronostic vital dans des situations bien précises, sous réserve d'une intervention et d'une surveillance appropriées par un spécialiste et en cas d'administration par un spécialiste. Le CHMP a jugé que la nicardipine intraveineuse avait un rôle à jouer dans la dissection aortique, sur la base des informations soumises, des preuves de son utilisation répandue, des déclarations d'experts et de l'absence de nouveaux signaux de sécurité dans cette population de patients; cependant, conformément aux éléments de preuve disponibles, le CHMP a recommandé son utilisation clinique en traitement de seconde intention, lorsque la thérapie par un bêta-agoniste d'action rapide n'est pas adaptée, ou en association avec un bêtabloquant lorsque le blocage par un bêtabloquant seul n'est pas efficace. La nicardipine intraveineuse peut également continuer à être utilisée dans l'hypertension artérielle maligne/encéphalopathie hypertensive; toutefois, en raison du risque d'élévation de la pression intracrânienne, le CHMP a recommandé l'ajout d'une mise en garde sur ce risque. Concernant le traitement de l'hypertension sévère au cours de la grossesse, le CHMP a tenu compte des données d'étude limitées, de l'absence de données d'étude à long terme sur la morbidité et la mortalité, et des recommandations des lignes directrices actuelles. Malgré son utilisation actuelle en traitement de première intention dans certains États membres, le CHMP a jugé qu'une indication de seconde intention était appropriée pour la nicardipine IV dans un contexte de prééclampsie et s'est accordé sur une indication pour la prééclampsie sévère, lorsque d'autres agents antihypertenseurs intraveineux ne sont pas recommandés ou sont contre-indiqués.

Compte tenu des éléments de preuve disponibles et des connaissances médicales actuelles sur l'utilisation de la nicardipine intraveineuse, et au vu des réactions indésirables potentiellement graves associées à l'utilisation de la nicardipine, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque de la nicardipine IV était négatif dans certaines indications en raison de limitations importantes des données d'efficacité.

L'utilisation de la nicardipine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ventriculaire gauche, de même que chez les patients chez qui l'on suspecte une coronaropathie, pose des problèmes de sécurité. Par conséquent, la nicardipine ne doit plus être utilisée pour l'hypertension sévère aiguë s'accompagnant d'une décompensation ventriculaire gauche et d'un œdème pulmonaire. Pour ce qui est de l'hypotension, le CHMP a estimé que l'utilisation de la nicardipine intraveineuse pour cette

indication n'était plus pertinente dans le cadre de la pratique chirurgicale et anesthésique actuelle. Compte tenu des données d'efficacité limitées et du profil de sécurité global, le CHMP a donc estimé que les indications concernant l'hypotension devaient être retirées des informations sur le produit.

Le CHMP a examiné l'indication large pour l'hypertension en période péri-opératoire, qui inclut la phase préopératoire, le moment même de l'intervention chirurgicale, et la période post-opératoire. Le CHMP a conclu que les données disponibles ne venaient étayer l'utilisation de la nicardipine que dans le seul cadre de l'indication pour l'hypertension post-opératoire.

Le CHMP a également révisé de manière importante la rubrique «Posologie» des informations sur le produit, notamment en alignant les recommandations relatives à des populations particulières sur les connaissances actuelles sur l'utilisation de la nicardipine intraveineuse. Après avoir examiné les données de sécurité disponibles, le CHMP a constaté que la majorité des effets indésirables couramment observés et ceux résultant le plus souvent de l'arrêt de la prise du médicament étaient des effets cardiovasculaires et nerveux liés aux effets vasodilatateurs attendus du médicament, en particulier céphalées, hypotension, rougissement, œdème et tachycardie. Une intolérance gastro-intestinale telle que la nausée se manifeste également. Ces effets indésirables correspondent à ceux d'autres inhibiteurs des canaux calciques de la famille des dihydropyridines et n'ont pas été considérés comme ayant un impact négatif sur le rapport bénéfice/risque de la nicardipine IV. Par ailleurs, des réserves importantes ont été émises concernant l'administration de nicardipine IV par bolus intraveineux ou l'administration intraveineuse directe, en raison d'un risque plus élevé possible d'hypotension iatrogène, en particulier en situation de prééclampsie. Aucune mesure de minimisation des risques appropriée permettant de réduire les risques associés n'a été identifiée, compte tenu de la nature de la population de patients et du contexte d'urgence possible dans lequel la nicardipine IV est utilisée. Le CHMP a donc conclu que la nicardipine utilisée par voie intraveineuse devait être administrée seulement en perfusion continue et pas en bolus intraveineux, et ce en raison des réserves précitées relatives à sa sécurité.

Conclusion générale et rapport bénéfice/risque

En conséquence, le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la nicardipine intraveineuse restait positif, sous réserve des restrictions, mises en gardes et autres modifications apportées aux informations sur le produit.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné toutes les données disponibles, notamment les réponses soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, les études publiées et les données obtenues après mise sur le marché;
- le comité a considéré que les données d'efficacité disponibles appuyaient l'utilisation de la nicardipine par voie intraveineuse dans le traitement de l'hypertension aiguë mettant en jeu le pronostic vital et de l'hypertension post-opératoire;
- le comité a estimé que, compte tenu des limitations importantes identifiées dans les données d'efficacité, et du profil de sécurité global de la nicardipine, les bénéfices n'étaient plus supérieurs aux risques pour certaines indications, qui doivent donc être supprimées;
- le comité a estimé que les informations sur le produit devaient être mises à jour, notamment pour ce qui concerne les indications thérapeutiques, et a recommandé que la nicardipine ne soit administrée qu'en perfusion continue et pas en bolus intraveineux, du fait de réserves émises sur sa sécurité.

En conséquence, le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la nicardipine utilisés par voie intraveineuse restait positif dans des conditions normales d'utilisation, sous réserve que les modifications adoptées soient apportées aux informations sur le produit.