

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene lijekova koji sadrže nikardipin za intravenoznu primjenu (vidjeti Dodatak I)

Nikardipin je blokator kalcijских kanala tipa dihidropiridina, koji primarno djeluje putem periferne vazodilatacije u vaskularnim glatkim mišićima, a ne u srčanom mišiću. Nakon podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet prema decentraliziranom postupku (DCP-u) za generički lijek koji sadrži nikardipin za intravenoznu (IV) primjenu (10 mg/10ml otopina za injekciju) i procjene dokumentacije dostavljene sa zahtjevom, referenta država članica Ujedinjeno Kraljevstvo smatra da su dostavljeni klinički podaci nedostadni za utvrđivanje djelotvornosti, sigurnosti i ukupnog omjera koristi i rizika intravenoznog nikardipina u predloženim indikacijama. Bioekvivaletnost nije potrebna za intravenozne generičke proizvode, te stoga takvi podaci nisu dostavljeni. Nadalje, referenta država članica identificirala je značajne razlike između dostavljenih informacija i doziranja, te sigurnosnih informacija u Sažetku opisa svojstava lijeka.

Stoga je referenta država članica odlučila suspendirati decentralizirani postupak 210. dana postupka i pokrenula je postupak prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ zahtijevajući od Povjerenstva za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP-a) da pregleda omjer koristi i rizika za sve intravenozne lijekove koji sadrže nikardipin za intravenoznu primjenu, te da pojasni podatke koji podržavaju odobravanje ovih lijekova. S obzirom na identificirane divergencije u nacionalno odobrenih proizvoda, CHMP je također smatrao da je od interesa Zajednice da se informacije o lijeku usklade na razini EU.

U svojoj procjeni, CHMP je uzeo u obzir sve dostupne podatke, uključujući objavljena ispitivanja, članke i preglede smjernica, izjave stručnjaka, ispitivanja korisnika, nacionalne smjernice kao i sigurnosne podatke iz nositeljevih baza podataka nakon stavljanja lijeka u promet i prilikom stavljanja lijeka u promet.

CHMP smatra da su dostupni cjelokupni, dostatni dokazi o sigurnosti i djelotvornosti lijekova koji sadrže nikardipin za intravenoznu primjenu u liječenju hipertenzije nakon kirurškog zahvata i liječenje akutne hipertenzije opasne po život u specifičnim okruženjima, s odgovarajućom specijalističkom intervencijom i specijalističkim praćenjem, te ukoliko se primjenjuju od strane specijalista. CHMP je zaključio na temelju dostavljenih informacija, dokaza raširene primjene, izjava stručnjaka i izostanka novih sigurnosnih signala u ovoj populaciji bolesnika da intravenozni nikardipin ima ulogu u aortnoj disekciji. No, u skladu s dostupnim podacima CHMP je preporučio kliničku primjenu kao drugu liniju liječenja, u slučaju kada terapija kratkodjelujućim beta-blokatorima nije primjerena ili u kombinaciji s beta-blokatorima kada sama beta-blokada nije djelotvorna. Intravenozni nikardipin može se i dalje primjenjivati u maligne arterijske hipertenzije/hipertenzivne encefalopatije. No, zbog rizika od porasta intrakranijskog tlaka, CHMP je preporučio dodavanje upozorenja o riziku. Vezano uz liječenje ozbiljne hipertenzije u trudnoći, CHMP je uzeo u obzir ograničene podatke ispitivanja, izostanak podataka dugotrajnog ispitivanja o morbiditetu i mortalitetu, te preporuke aktualnih smjernica. Usprkos činjenice da se koristi kao prva linija liječenja u pojedinim državama članicama, CHMP smatra da je indikacija za drugu liniju liječenja primjerena za intravenozni nikardipin za preeklampsiju, te je suglasan s indikacijom za ozbiljnu preeklampsiju, u slučajevima kada drugi intravenozni antihipertenzivi nisu preporučeni ili kontraindicirani.

S obzirom na dostupne dokaze i trenutna medicinska saznanja o primjeni intravenoznog nikardipina, te uzimajući u obzir potencijalne ozbiljne nuspojave povezane s primjenom nikardipina, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika intravenoznog nikardipina negativan u pojedinim indikacijama zbog ozbiljnih ograničenja podataka o djelotvornosti.

Prisutna je zabrinutost sigurnosne prirode povezana s primjenom nikardipina u bolesnika sa zatajenjem lijevog srčanog ventrikula, kao i u bolesnika s bolešću koronarne arterije na koju se sumnja te se stoga nikardipin ne smije više primjenjivati za liječenje akutne ozbiljne hipertenzije s pratećom dekompenzacijom lijevog ventrikula i pulmonalnog edema. S obzirom na hipotenziju, CHMP smatra da primjena intravenoznog nikardipina u ovoj indikaciji više nije relevantna u kontekstu aktualne kirurške i anestezijske prakse. Uzimajući u obzir ograničene podatke o djelotvornosti i ukupan sigurnosni profil, CHMP je stoga zaključio da se indikacije u hipotenziji trebaju ukloniti iz informacija o lijeku.

CHMP je pregledao široku indikaciju za hipertenziju u perioperativnom razdoblju, koje uključuje fazu prije kirurškog zahvata, vrijeme samog kirurškog zahvata i postoperativno razdoblje. CHMP je zaključio da su dostupni samo podaci koji idu u prilog primjeni nikardipina u okruženju indikacije za postoperativnu hipertenziju.

CHMP je također proveo značajnu reviziju odjeljka o doziranju u informacijama o lijeku, uključujući i dodavanje preporuka u posebnih populacija u skladu s aktualnim saznanjima o primjeni intravenoznog

nikardipina. Nakon što je pregledao dostupne sigurnosne podatke, CHMP je istaknuo da su učinci na kardiovaskularni i živčani sustav povezani s očekivanim vazodilatorskim učincima lijeka, a posebice glavobolja, hipotenzija, crvenilo, edem i tahikardija, najčešće nuspojave kao i one koje najčešće rezultiraju prekidom primjene lijeka. Nastupa i gastrointestinalna netolerancija poput mučnine. Ove su nuspojave u skladu s nuspojavama drugih blokatora kalcijevih kanala tipa dihidropiridina, te nisu imale negativan utjecaj na omjer koristi i rizika intravenoznog nikardipina. Nadalje, uslijed povišenog potencijalnog rizika iatrogene hipotenzije, posebice u preeklampsiji, istaknuta je značajna zabrinutost u vezi s primjenom intravenoznog nikardipina injekcijom bolus doze ili izravnom intravenoznom primjenom. Nisu identificirane primjerene mjere smanjivanja rizika za smanjivanje povezanih rizika uzimajući u obzir prirodu populacije bolesnika i moguće hitno okruženje u kojem se intravenozni nikardipin primjenjuje. CHMP je stoga zaključio da se nikardipin za intravenoznu primjenu treba primjenjivati samo kontinuiranom infuzijom, a ne primjenom doze bolusa zbog prethodno navedenih sigurnosnih pitanja.

Cjelokupan zaključak te omjer koristi i rizika

Uzimajući u obzir ograničenja, upozorenja i druge promjene u informacijama o lijeku, Povjerenstvo je zaključilo slijedom navedenog da omjer koristi i rizika intravenoznih lijekova koji sadrže nikardipin ostaje pozitivan.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da

- je Povjerenstvo pregledalo sve dostupne podatke, uključujući odgovore dostavljene od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, objavljena ispitivanja i podatke nakon stavljanja lijeka u promet;
- je Povjerenstvo zaključilo da dostupni podaci o djelotvornosti podržavaju primjenu nikardipina u intravenoznoj primjeni za liječenje akutne hipertenzije opasne po život i hipertenzije nakon kirurškog zahvata;
- je Povjerenstvo zaključilo da se s obzirom na identificirana ozbiljna ograničenja podataka o djelotvornosti i ukupni sigurnosni profila nikardipina ne može smatrati da koristi nadmašuju rizike za pojedine indikacije, koje se stoga moraju ukloniti;
- je Povjerenstvo zaključilo da se informacije o lijeku trebaju obnoviti, uključujući terapijske indikacije, te je savjetovalo da se nikardipin treba primjenjivati kontinuiranom infuzijom, a ne primjenom bolus doza zbog sigurnosnih razloga.

Uzimajući u obzir usuglašene promjene u informacijama o lijeku, Povjerenstvo je zaključilo slijedom navedenog da omjer koristi i rizika intravenoznih lijekova koji sadrže nikardipin ostaje pozitivan pri normalnoj primjeni.