

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő változtatások indokolása**

Tudományos következtetések

Az intravénás alkalmazásra szolgáló nikardipin tartalmú termékek (lásd az I. mellékletet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A nikardipin egy dihidropiridin típusú kalciumcsatorna blokkoló, amely elsődlegesen az erek simaizomzatában – nem pedig a szívizomzatban – perifériás vazodilatációt kiváltva fejti ki hatását. Egy intravénás alkalmazásra szolgáló (10 mg/10 ml oldatos injekció), generikus, nikardipin tartalmú termékre vonatkozó forgalomba hozatali engedély iránti kérelem decentralizált eljárás keretében történő benyújtását és a benyújtott dosszié vizsgálatát követően a referencia-tagállam, Nagy-Britannia úgy ítélte meg, hogy a rendelkezésre bocsátott klinikai adatok nem elégségesek az intravénás nikardipin hatékonyságának, biztonságosságának és általános előny-kockázat profiljának meghatározásához a javasolt indikációkban. Biológiai egyenértékűsége az intravénás generikus termékek esetében nincs szükség, ilyen adatokat ezért nem is nyújtottak be. A referencia-tagállam továbbá jelentős eltéréseket azonosított a benyújtott információk és a javasolt alkalmazási előírásban szereplő adagolás és biztonságossági információk között.

Ezért a referencia-tagállam úgy döntött, hogy a 210. napon felfüggeszti a decentralizált eljárást, és a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást kezdeményezett, amelyben felkérte az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságát (CHMP), hogy vizsgálja felül valamennyi, intravénás alkalmazásra való nikardipin tartalmú termék előny-kockázat profilját, és tisztázza azokat az adatokat, amelyek alátámasztják e termékek engedélyezését. A nemzetileg engedélyezett terméktájékoztatókban azonosított eltérések tükrében a CHMP úgy vélte, hogy a Közösség érdekében áll, hogy a termékinformációkat harmonizálják az Unióban.

A CHMP értékelésében megvizsgálta az összes rendelkezésre álló adatot, beleértve a publikált tanulmányokat, cikk és útmutató áttekintéseket, szakértői állásfoglalásokat, felhasználói felméréseket, nemzeti iránymutatásokat, valamint a forgalomba hozatal utáni és a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak adatbázisaiból származó adatokat.

A CHMP úgy vélte, hogy összességében elégséges bizonyíték áll rendelkezésre az intravénás alkalmazásra való nikardipin tartalmú gyógyszerek biztonságosságát és hatékonyságát illetően a posztoperatív hipertónia kezelésében és bizonyos körülmények között az akut, életveszélyes hipertónia kezelésében, megfelelő szakember által végzett beavatkozás és felügyelet mellett, és amennyiben szakember alkalmazza. A CHMP úgy vélte, hogy a benyújtott adatok, a széleskörű alkalmazás bizonyítékai, a szakértői állásfoglalások és az érintett betegpopulációban az új biztonságossági jelzések hiánya alapján az intravénás nikardipinnek szerepe van az aorta disszekcióban; ugyanakkor a rendelkezésre álló bizonyítékokkal összhangban a CHMP második vonalbeli kezelésként a klinikai alkalmazást javasolta, amikor a rövid hatású béta-blokkoló terápia nem megfelelő, vagy béta-blokkolóval kombinációban, amikor a béta-blokkolás önmagában nem hatékony. Az intravénás nikardipin továbbra is alkalmazható malignus artériás hipertóniában/hipertenzív encephalopátiában; ugyanakkor a koponyaűri nyomásfokozódás kockázata miatt a CHMP erre a kockázatra vonatkozó figyelmeztetés beillesztését javasolta. A terhességben jelentkező súlyos hipertónia kezelését illetően a CHMP figyelembe vette a korlátozott vizsgálati adatokat, a morbiditásra és mortalitásra vonatkozó, hosszú távú vizsgálati adatok hiányát és a korszerű iránymutatások ajánlásait. Annak ellenére, hogy néhány tagállamban első vonalbeli kezelésként alkalmazzák, a CHMP úgy vélte, hogy preeklampsziában a második vonalbeli indikáció a megfelelő az intravénás nikardipin részére, valamint egyetértett az indikációval súlyos preeklampsziában, amikor más intravénás antihipertenzív szerek nem javasoltak vagy ellenjavalltak.

A rendelkezésre álló bizonyítékok és az intravénás nikardipin alkalmazására vonatkozó, korszerű orvosi tudás alapján, valamint az intravénás nikardipin alkalmazásával kapcsolatos, potenciálisan súlyos mellékhatások figyelembevételével a CHMP úgy ítélte meg, hogy az intravénás nikardipin előny-kockázat profilja egyes indikációkban negatív a hatékonysági adatok súlyos korlátai miatt.

Az intravénás nikardipin alkalmazásával kapcsolatosan biztonságossági aggályok merülnek fel bal kamra elégtelenségben szenvedő betegeknél, valamint olyan betegeknél, akiknél koszorúér-

betegség gyanúja áll fenn, és ezért a továbbiakban a nikardipint nem szabad alkalmazni akut, súlyos hipertónia kezelésére társuló bal kamra dekompenzáció és pulmonális ödéma esetén. A hipotenziót illetően a CHMP úgy vélte, hogy az intravénás nikardipin alkalmazása ebben az indikációban már nem releváns a korszerű sebészi és aneszteziológiai gyakorlat mellett. Figyelembe véve a korlátozott hatékonysági adatokat és az általános biztonságossági profilt, a CHMP úgy ítélte meg, hogy a terméktájékoztatóból törölni kell a hipotenzióra vonatkozó indikációkat.

A CHMP felülvizsgálta a perioperatív szakaszban jelentkező hipertónia széleskörű indikációját, amely magába foglalja a preoperatív fázist, magának a műtétnek az időtartamát és a posztoperatív szakaszt is. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre álló adatok csak a posztoperatív hipertónia indikációban támasztják alá a nikardipin alkalmazását.

A CHMP jelentős módosításokat eszközölt a terméktájékoztató adagolás szakaszában, beleértve a speciális populációkra vonatkozó ajánlások összhangba hozását az intravénás nikardipin alkalmazását illető, korszerű tudással. A rendelkezésre álló biztonságossági adatok áttekintését követően a CHMP megállapította, hogy a leggyakoribb mellékhatások és azok, amelyek a leggyakrabban vezetnek a gyógyszer felfüggesztéséhez, kardiovaszkuláris és idegrendszeri hatások, amelyek a gyógyszer várható vazodilatátor hatásával kapcsolatosak, leginkább fejfájás, hipotenzió, kipirulás, ödéma és tachikardia. Gasztrointesztinális intolerancia, például émelygés is előfordul. Ezek a mellékhatások megfelelnek az egyéb dihidropiridin kalciumcsatorna blokkolóknak, és nem hatnak negatívan az intravénás nikardipin előny-kockázat profiljára. Továbbá jelentős aggályok merültek fel az intravénás nikardipin bólus injekcióban történő alkalmazása vagy direkt intravénás alkalmazás kapcsán a iatrogén hipotenzió magasabb potenciális kockázata miatt, leginkább preeklampsziában. Nem azonosítottak megfelelő kockázatminimalizáló intézkedéseket a társuló kockázatok csökkentésére, tekintettel a betegpopuláció természetére és a lehetséges sürgősségi körülményekre, amelyekben az intravénás nikardipint alkalmazzák. A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy az intravénás alkalmazásra való nikardipint csak folyamatos infúzióban lehet adni, és nem szabad bólusban alkalmazni a fent említett biztonságossági aggályok miatt.

Átfogó következtetés és előny-kockázat profil

A bizottság ennek eredményeképpen megállapította, hogy a intravénás nikardipin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív marad, ha figyelembe veszik a korlátozásokat, figyelmeztetéseket és a terméktájékoztató egyéb módosításait.

A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta minden rendelkezésre álló adatot, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszokat, publikált tanulmányokat és forgalomba hozatal utáni adatokat;
- A bizottság úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló hatékonysági adatok alátámasztják az intravénás nikardipin alkalmazását az akut, életveszélyes hipertónia és a posztoperatív hipertónia kezelésében;
- A bizottság úgy ítélte meg, hogy a hatékonysági adatokban azonosított súlyos korlátozások és a nikardipin általános biztonságossági profilja tükrében bizonyos indikációkban az előnyök már nem haladják meg a kockázatokat, ezért ezeket törölni kell;
- A bizottság úgy vélte, hogy a terméktájékoztatót frissíteni kell, beleértve a terápiás indikációkkal kapcsolatos részeket, és azt tanácsolta, hogy a nikardipint csak folyamatos infúzióban alkalmazzák, és nem bólusban adagolva a biztonságossági aggályok miatt.

A bizottság ennek következtében úgy határozott, hogy az intravénás alkalmazásra való nikardipin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív marad a használat normál körülményei között, amennyiben figyelembe veszik a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításait.