

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle  
autorizzazioni all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

### **Riassunto generale della valutazione scientifica dei prodotti contenenti nicardipina per uso endovenoso (vedere Allegato I)**

La nicardipina è un bloccante dei canali del calcio di tipo diidropiridinico, che esercita la sua efficacia principalmente attraverso la vasodilatazione periferica nella muscolatura liscia vascolare, anziché nel muscolo cardiaco. In seguito alla presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio con procedura decentrata per un medicinale generico contenente nicardipina per uso endovenoso (e.v.) (10 mg/10 ml soluzione iniettabile) e alla valutazione del fascicolo della domanda, lo Stato membro di riferimento (RMS), il Regno Unito, ha ritenuto i dati clinici presentati insufficienti per determinare l'efficacia, la sicurezza e il rapporto rischi/benefici generale della nicardipina e.v. nelle indicazioni proposte. Non è richiesta la bioequivalenza per i prodotti generici per via endovenosa e, pertanto, tali dati non erano stati presentati. Inoltre lo Stato membro di riferimento ha individuato discrepanze significative tra le informazioni presentate e la posologia e le informazioni di sicurezza contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) proposto.

Lo Stato membro di riferimento ha deciso quindi di sospendere la procedura decentrata al giorno 210 e ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, chiedendo al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di riesaminare il rapporto rischi/benefici di tutti i prodotti contenenti nicardipina per uso endovenoso e di chiarire i dati a sostegno dell'autorizzazione di tali prodotti. In considerazione delle divergenze individuate nelle informazioni sul prodotto approvate a livello nazionale, il CHMP ha ritenuto inoltre di interesse per la comunità armonizzare le informazioni sul prodotto in tutta l'UE.

Nella sua valutazione, il CHMP ha preso in esame tutti i dati disponibili, inclusi studi pubblicati, rassegne di articoli e linee guida, dichiarazioni di esperti, indagini tra gli utilizzatori, linee guida nazionali, oltre ai dati di sicurezza successivi all'immissione in commercio e derivati dalle banche dati dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il CHMP ha ritenuto che siano disponibili, nel complesso, prove sufficienti sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali contenenti nicardipina per uso endovenoso, nel trattamento dell'ipertensione post-operatoria e nel trattamento dell'ipertensione acuta potenzialmente letale in contesti specifici, in cui siano previsti intervento e monitoraggio da parte di idonei specialisti e l'uso sia riservato a specialisti. Il CHMP ha ritenuto che la nicardipina per via endovenosa abbia un ruolo nella dissezione aortica, sulla base delle informazioni presentate, delle prove del diffuso utilizzo, delle dichiarazioni degli esperti e dell'assenza di nuovi segnali di sicurezza in questa popolazione di pazienti; tuttavia, in accordo con le evidenze a disposizione, il CHMP ha raccomandato l'uso clinico come trattamento di seconda linea, quando la terapia con beta-bloccanti a breve durata d'azione non è idonea, o in associazione con un beta-bloccante quando il beta-blocco da solo non è efficace. La nicardipina per via endovenosa può continuare a essere utilizzata nell'ipertensione arteriosa maligna/encefalopatia ipertensiva; tuttavia, a causa del rischio di aumento della pressione intracranica, il CHMP ha raccomandato l'aggiunta di un'avvertenza in merito a tale rischio. Riguardo al trattamento dell'ipertensione di grado severo in gravidanza, il CHMP ha tenuto conto dei dati degli studi limitati, della mancanza di dati derivati da studi a lungo termine sulla morbilità e sulla mortalità e delle raccomandazioni contenute nelle linee guida in vigore. Nonostante l'utilizzo come trattamento di prima linea in alcuni Stati membri, il CHMP ha ritenuto appropriata un'indicazione di seconda linea per la nicardipina per via endovenosa per la preeclampsia e ha concordato con un'indicazione nella preeclampsia di grado severo, quando altri agenti antipertensivi per via endovenosa non sono raccomandati o sono controindicati.

Alla luce delle prove disponibili e della conoscenza medica attuale sull'uso di nicardipina per via endovenosa, e considerando le reazioni avverse potenzialmente gravi associate all'uso di nicardipina, il CHMP ha ritenuto negativo il rapporto rischi/benefici della nicardipina e.v. in alcune indicazioni, a causa di gravi limitazioni dei dati di efficacia.

Esistono timori per la sicurezza associati all'uso di nicardipina in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, nonché nei pazienti con sospetta coronaropatia e, pertanto, la nicardipina non deve essere più utilizzata per l'ipertensione acuta di grado severo se accompagnata da scompenso ventricolare sinistro ed edema polmonare. Per quanto riguarda l'ipotensione, il CHMP ha ritenuto che l'uso di nicardipina per via endovenosa per questa indicazione non sia più pertinente nel contesto della pratica chirurgica e anestetica attuale. Considerati i dati di efficacia limitati e il profilo di sicurezza generale, il CHMP ha quindi ritenuto che le indicazioni nell'ipotensione debbano essere eliminate dalle informazioni sul prodotto.

Il CHMP ha riesaminato l'indicazione generale per l'ipertensione nel periodo peri-operatorio, che comprende la fase pre-operatoria, il momento dell'intervento chirurgico e il periodo post-operatorio. Il CHMP ha concluso che sono disponibili dati solo a sostegno dell'uso di nicardipina nel contesto dell'indicazione di ipertensione post-operatoria.

Il CHMP ha inoltre apportato revisioni significative al paragrafo delle informazioni sul prodotto relativo alla posologia, incluso l'allineamento delle raccomandazioni in popolazioni speciali alle conoscenze attuali sull'uso della nicardipina per via endovenosa. In seguito alla revisione dei dati sulla sicurezza disponibili, il CHMP ha osservato che gli effetti avversi più comuni e che più spesso comportano l'interruzione del trattamento sono gli effetti a carico dell'apparato cardiovascolare e del sistema nervoso correlati agli attesi effetti vasodilatatori del farmaco, in particolare cefalea, ipotensione, vampate, edema e tachicardia. Si verifica inoltre intolleranza gastrointestinale, ad es. nausea. Questi effetti avversi sono coerenti con altri bloccanti dei canali del calcio diidropiridinici e non si ritengono influire negativamente sul rapporto rischi/benefici della nicardipina e.v. Inoltre sono stati espressi timori significativi riguardo alla somministrazione di nicardipina e.v. mediante iniezione in bolo o somministrazione endovenosa diretta, a causa di un più elevato rischio potenziale di ipotensione iatrogena, in particolare nella preeclampsia. Non sono state individuate misure di minimizzazione del rischio idonee a ridurre i rischi associati, data la natura della popolazione di pazienti e il possibile contesto di emergenza in cui la nicardipina e.v. viene utilizzata. Il CHMP ha pertanto concluso che la nicardipina per uso endovenoso debba essere somministrata solo per infusione continua, e non con somministrazione in bolo, a causa dei succitati timori per la sicurezza.

### **Conclusione generale e rapporto rischi/benefici**

Di conseguenza, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti nicardipina per via endovenosa rimane positivo, tenendo conto delle restrizioni, delle avvertenze e delle altre modifiche alle informazioni sul prodotto.

### **Motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Considerato che

- il comitato ha riesaminato tutti i dati disponibili, inclusi le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, gli studi pubblicati e i dati post-immissione in commercio;
- il comitato ha ritenuto che i dati di efficacia disponibili corroborino l'impiego di nicardipina per uso endovenoso nel trattamento dell'ipertensione acuta potenzialmente letale e dell'ipertensione post-operatoria;
- il comitato ha ritenuto che, alla luce delle gravi limitazioni dei dati di efficacia riscontrate e del profilo di sicurezza generale della nicardipina, i benefici non superino più i rischi per alcune indicazioni, che devono quindi essere eliminate;
- il comitato ha ritenuto che le informazioni sul prodotto debbano essere aggiornate, anche con riferimento alle indicazioni terapeutiche, e ha raccomandato di somministrare la

nicardipina esclusivamente per infusione continua e non con somministrazione in bolo, a causa dei timori per la sicurezza,

di conseguenza, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti nicardipina per uso endovenoso rimane positivo nelle normali condizioni d'uso, tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto concordate.