

## **II priedas**

### **Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas**

## Mokslinės išvados

### **Intraveninių preparatų, kurių sudėtyje yra nikardipino, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Nikardipinas yra dihidropiridino tipo kalcio kanalų blokatorius, kurio poveikis pasireiškia visų pirma kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse (ne širdies raumenyje) periferinių kraujagyslių išsiplėtimu. Pateikus paraišką gauti į veną vartojamo generinio preparato, kurio sudėtyje yra nikardipino (10 mg/10 ml injekcinio tirpalo), rinkodaros leidimą pagal decentralizuotą procedūrą ir įvertinus paraiškos dokumentų rinkinį, referencinė valstybė narė Jungtinė Karalystė laikėsi nuomonės, kad pateiktų klinikinių tyrimų duomenų nepakanka, kad būtų galima nustatyti pagal pasiūlytas indikacijas vartojamo intraveninio nikardipino veiksmingumą, saugumą bei bendrą jo naudos ir rizikos santykį. Teikiant paraiškas dėl intraveninių generinių preparatų, įrodyti jų biologinio lygiavertiškumo nereikia, todėl tokie duomenys ir nebuvo pateikti. Be to, referencinė valstybė narė taip pat nustatė svarbių pateiktos informacijos ir pasiūlytoje preparato charakteristikų santraukoje nurodytos su vaisto dozavimu bei saugumu susijusios informacijos skirtumą.

Todėl 210-ą paraiškos nagrinėjimo dieną referencinė valstybė narė nusprendė sustabdyti decentralizuotą procedūrą ir paskatino pradėti Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą, prašydama Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) peržiūrėti visų intraveninių preparatų, kurių sudėtyje yra nikardipino, naudos ir rizikos santykį bei patikslinti, kokius duomenis reikia pateikti kartu su paraiška siekiant gauti šių preparatų rinkodaros leidimą. Atsižvelgdamas į nustatytus vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis patvirtintų preparato informacinių dokumentų skirtumus, CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad Bendrija suinteresuota suderinti preparato informacinius dokumentus visoje ES.

CHMP apsvarstė visus vertinimo metu turėtus duomenis, įskaitant publikuotus tyrimus, straipsnius ir gairių apžvalgas, ekspertų pareiškimus, vartotojų apklausas, nacionalines gaires bei su saugumu susijusius duomenis iš po pateikimo rinkai surinktų duomenų ir rinkodaros teisės turėtojų sukauptų duomenų bazių.

CHMP laikėsi nuomonės, kad apskritai yra pakankamai įrodymų, patvirtinančių intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nikardipino, saugumą ir veiksmingumą gydant pooperacinę hipertenziją ir ūmią gyvybiškai pavojingą hipertenziją tam tikromis sąlygomis, atitinkamai dalyvaujant ir stebint specialistams, kai šiuos vaistus naudoja specialistai. CHMP laikėsi nuomonės, kad, remiantis pateikta informacija, plataus intraveninio nikardipino vartojimo įrodymais, ekspertų pareiškimais ir nesant naujų pavojaus signalų dėl šio vaisto saugumo šioje pacientų populiacijoje, intraveninis nikardipinas yra svarbus atliekant aortos disekciją; tačiau atsižvelgdamas į turimus įrodymus, CHMP rekomendavo klinikinėje praktikoje šį vaistą naudoti kaip antraeilę gydymo priemonę, kai trumpalaikio poveikio beta blokatorių terapija netinka, arba kartu su beta blokatoriumi, kai viena beta blokada neveiksminga. Intraveninį nikardipiną taip pat galima toliau vartoti sergant piktybine arterine hipertenzija ir (arba) hipertenzine encefalopatija; tačiau dėl intrakranialinio spaudimo padidėjimo pavojaus CHMP rekomendavo preparato informacinius dokumentus papildyti įspėjimu dėl šios rizikos. Dėl sunkios nėščiųjų hipertenzijos gydymo, CHMP atsižvelgė į negausius tyrimų duomenis, į tai, kad nėra ilgalaikių tyrimų duomenų apie pacienčių sergamumą ir mirtingumą, ir į šiuo metu galiojančiose gairėse pateikiamas rekomendacijas. Nepaisant to, kad kai kuriose valstybėse narėse šis vaistas naudojamas kaip pirmąją gydymo priemonę, CHMP laikėsi nuomonės, kad gydant preeklampsiją, intraveninis nikardipinas turėtų būti naudojamas kaip antraeilę gydymo priemonė, ir sutarė, kad šis vaistas turi būti naudojamas pagal sunkios preeklampsijos gydymo, kai vartoti kitus intraveninius antihipertenzinius vaistus nerekomenduojama arba negalima, indikaciją.

Atsižvelgdamas į turimus įrodymus ir dabartines medicinines žinias apie intraveninio nikardipino vartojimą bei galimai sunkias nepageidaujamas reakcijas, susijusias su nikardipino vartojimu, CHMP laikėsi nuomonės, kad dėl rimtų su veiksmingumu susijusių duomenų trūkumų pagal kai kurias indikacijas vartojamo intraveninio nikardipino naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Yra abejonių dėl nikardipino vartojimo saugumo pacientams, kuriems diagnozuotas kairiosios širdies pusės nepakankamumas, ir pacientams, kuriems įtariama vainikinės širdies arterijos liga, todėl nikardipinu nebegalima gydyti ūmios sunkios hipertenzijos su kairiojo skilvelio dekomensacija ir plaučių edema. Dėl hipotenzijos, CHMP laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į dabartinę chirurginę ir anestezijos praktiką, intraveninis nikardipino vartojimas pagal šią indikaciją nebeaktualus. Todėl, atsižvelgdamas į negausius su veiksmingumu susijusius duomenis ir bendras saugumo charakteristikas, CHMP laikėsi nuomonės, kad hipotenzijos indikacijas reikia išbraukti iš preparato informacinių dokumentų.

CHMP peržiūrėjo plačią perioperacinių laikotarpiu (jis apima priešoperacinį etapą, operacijos laiką ir pooperacinį laikotarpį) išsivysčiusios hipertenzijos indikaciją. CHMP priėjo prie išvados, kad turimais duomenimis galima pagrįsti nikardipino vartojimą tik pooperacinės hipertenzijos indikacijos aplinkybėmis.

Taip pat CHMP gerokai pakoregavo preparato informacinių dokumentų skyrių, kuriame pateikiama informacija apie dozavimą, ir, be kita ko, suderino jame pateikiamas ypatingoms populiacijoms skirtas rekomendacijas su dabartinėmis žiniomis apie intraveninio nikardipino vartojimą. Peržiūrėjęs turimus su saugumu susijusius duomenis, CHMP atkreipė dėmesį, kad širdies ir kraujagyslių bei nervų sistemų reiškiniai, susiję su numatytu vazodilataciniu vaisto poveikiu, visų pirma galvos skausmas, hipotenzija, veido raudonis, edema ir tachikardija, yra dažniausi nepageidaujami reiškiniai ir tie nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių dažniausiai nutraukiamas vaisto vartojimas. Taip pat pacientams pasireiškia virškinimo trakto netoleravimas, pvz., pykinimas. Šie nepageidaujami reiškiniai atitinka kitų dihidropiridinių tipo kalcio kanalų blokatorių sukeltus nepageidaujamus reiškinius ir laikytasi nuomonės, kad jie neturi neigiamos įtakos intraveninio nikardipino naudos ir rizikos santykiui. Be to, išliko rimtų abejonių dėl intraveninio nikardipino naudojimo suleidžiant boliuso dozę arba tiesioginio jo intraveninio vartojimo, atsižvelgiant į padidėjusią galimos jatrogeninės hipotenzijos riziką, ypač gydant preeklampsiją. Atsižvelgiant į pacientų populiacijos pobūdį ir galimas kritines aplinkybes, kuriomis intraveninis nikardipinas yra naudojamas, nenustatyta jokių tinkamų rizikos mažinimo priemonių, kurios sumažintų susijusią riziką. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad dėl minėtų su saugumu susijusių abejonių intraveninis nikardipinas turėtų būti naudojamas tik atliekant nepertraukiamą infuziją, o ne suleidžiant boliuso dozę.

### **Bendroji išvada bei naudos ir rizikos santykis**

Todėl komitetas priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į apribojimus, įspėjimus ir kitus preparatų informacinių dokumentų pakeitimus, intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nikardipino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas.

### **Pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas**

Kadangi

- komitetas peržiūrėjo visus turimus duomenis, įskaitant rinkodaros teisės turėtojų pateiktus atsakymus, publikuotus tyrimus ir po pateikimo rinkai pateiktus duomenis;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad turimų su veiksmingumu susijusių duomenų pakanka intraveninio nikardipino vartojimui pagal ūmios gyvybiškai pavojingos hipertenzijos ir pooperacinės hipertenzijos gydymo indikaciją pagrįsti;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į nustatytus rimtus su veiksmingumu susijusių duomenų trūkumus ir bendras nikardipino saugumo charakteristikas, pagal kai kurias indikacijas vartojamų preparatų nauda nebėra didesnė už jų keliamą riziką, todėl jas reikia išbraukti iš rinkodaros leidimo sąlygų;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad reikia atnaujinti preparato informacinius dokumentus, įskaitant su terapinėmis indikacijomis susijusią informaciją, ir rekomendavo nurodyti, kad

dėl saugumo turi būti atliekama nepertraukiama šio preparato infuzija, o ne suleidžiama boliuso dozė;

Todėl komitetas priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į preparatų informacinių dokumentų pakeitimus, dėl kurių buvo sutarta, įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nikardipino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas.