

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Intravenozi lietojamo nikardipīnu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Nikardipīns ir dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokators, kas iedarbojas galvenokārt uz asinsvadu gludo muskulatūru, nevis sirds muskuli, paplašinot perifēros asinsvadus. Pēc tam, kad bija iesniegts pieteikums ģenērisko nikardipīnu saturošo intravenozi (i. v.) lietojamo zāļu (10 mg/10 ml šķīdums injekcijām) reģistrācijai decentralizētās procedūras veidā un novērtēts pieteikuma dosjē, atsauces dalībvalsts Apvienotā Karaliste uzskatīja, ka iesniegtie klīniskie dati nav pietiekami, lai novērtētu i. v. lietojamā nikardipīna iedarbīgumu, drošumu un vispārējo ieguvumu un riska attiecību ierosināto indikāciju gadījumā. Intravenozi lietojamām ģenēriskām zālēm nav jābūt bioekvivalentām, tādēļ šādi dati nebija iesniegti. Turklāt atsauces dalībvalsts konstatēja arī nozīmīgas atšķirības starp iesniegto informāciju un ierosinātajā zāļu aprakstā iekļauto informāciju par devām un drošumu.

Tādēļ atsauces dalībvalsts nolēma apturēt decentralizēto procedūru 210. dienā un ierosināt procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, lūdzot Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (CHMP) pārskatīt visu intravenozi lietojamo nikardipīnu saturošo zāļu ieguvumu un risku attiecību un noskaidrot šo zāļu reģistrāciju atbalstošos datus. Ņemot vērā konstatētās atšķirības starp nacionāli reģistrētajiem zāļu aprakstiem, CHMP uzskatīja, ka sabiedrības interesēs ir saskaņot zāļu aprakstus visā Eiropas Savienībā.

Veicot novērtēšanu, CHMP ņēma vērā visus pieejamos datus, tostarp publicētos pētījumus, rakstu un vadlīniju pārskatus, ekspertu atzinumus, lietotāju aptaujas, nacionālās vadlīnijas, kā arī drošuma datus no pēcreģistrācijas un reģistrācijas apliecības īpašnieku datu bāzēm.

CHMP uzskatīja, ka kopumā ir pieejams pietiekami daudz pierādījumu par i. v. lietojamo nikardipīnu saturošo zāļu drošumu un iedarbīgumu, ja speciālisti veic pēcoperācijas hipertensijas un akūtas dzīvībai bīstamas hipertensijas ārstēšanu īpašos apstākļos, īstenojot piemērotu ievaukšanos un uzraudzību. CHMP uzskatīja, ka, pamatojoties uz iesniegto informāciju, pierādījumiem par plašu lietošanu, ekspertu atzinumiem un jaunu drošuma apdraudējuma ziņojumu neesamību šajā pacientu populācijā, nikardipīns intravenozi ir lietojams aortas atslāņošanās gadījumā; taču saskaņā ar pieejamajiem pierādījumiem CHMP ieteica šīs zāles klīniskā lietot kā otrās izvēles terapiju, kad ārstēšana ar īslaicīgas darbības beta blokatoriem nav piemērota, vai kombinācijā ar beta blokatoriem, kad tikai beta receptoru blokāde nav efektīva. Nikardipīnu intravenozi var turpināt lietot arī ļaundabīgas arteriālas hipertensijas/hipertensīvas encefalopātijas gadījumā; taču intrakraniālā spiediena paaugstināšanās dēļ CHMP ieteica pievienot brīdinājumu par šo risku. Attiecībā uz smagas hipertensijas ārstēšanu grūtniecības laikā CHMP ņēma vērā ierobežotos pētījuma datus, ilgstošos pētījumos iegūtu datu par saslimstību un mirstību neesamību un spēkā esošo vadlīniju ieteikumus. Neraugoties uz to, ka šīs zāles dažās dalībvalstīs lieto pirmās izvēles terapijai, CHMP uzskatīja, ka preeklampsijas gadījumā i. v. lietojamam nikardipīnam ir piemērota otrās izvēles indikācija, un apstiprināja indikāciju smagas preeklampsijas gadījumā, kad citi intravenozi lietojamie antihipertensīvie līdzekļi nav ieteicami vai ir kontraindicēti.

Ņemot vērā pieejamos pierādījumus un pašreizējās medicīniskās zināšanas par nikardipīna intravenozu lietošanu, kā arī iespējamās nopietnās nevēlamās blakusparādības saistībā ar nikardipīna lietošanu, CHMP uzskatīja, ka i. v. lietojamā nikardipīna ieguvumu un riska attiecība dažu indikāciju gadījumā ir negatīva, jo dati par iedarbīgumu ir būtiski ierobežoti.

Ir bažas par drošumu, lietojot nikardipīnu pacientiem ar kreisā kambara sirds mazspēju, kā arī pacientiem ar iespējamu koronāro artēriju slimību, tādēļ nikardipīnu vairs nedrīkst lietot akūtas smagas hipertensijas gadījumā, ja ir pavadoša kreisā kambara dekompensācija un plaušu tūska. Attiecībā uz hipotensiju CHMP uzskatīja, ka, ņemot vērā pašreizējo ķirurģisko un anestēzijas praksi, nikardipīna intravenoza lietošana šīs indikācijas gadījumā vairs nav nozīmīga. Ņemot vērā ierobežotos datus par iedarbīgumu un vispārējo drošuma profilu, CHMP uzskatīja, ka hipotensijas indikācija ir jādzēš no zāļu apraksta.

CHMP pārskatīja plašo hipertensijas indikāciju perioperatīvajā periodā, kas ietver pirmsoperācijas periodu, operācijas laiku un pēcoperācijas periodu. CHMP secināja, ka ir pieejami tikai tādi dati, kas atbalsta nikardipīna lietošanu pēcoperācijas hipertensijas ārstēšanai.

CHMP veica arī nozīmīgus grozījumus zāļu apraksta apakšpunktā par devām, tostarp saskaņojot ieteikumu īpašām pacientu populācijām ar pašreizējām ziņošanām par nikardipīna intravenozu lietošanu. Pēc visu pieejamo drošuma datu pārskatīšanas CHMP ņēma vērā, ka visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības un blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk tiek pārtraukta zāļu lietošana, ir kardiovaskulārās un nervu sistēmas reakcijas, kas saistītas ar paredzamo zāļu vazodilatējošo ietekmi, īpaši galvassāpes, hipotensija, pietvīkums, tūska un tahikardija. Rodas arī nepanesības reakcijas no kuņģa-zarnu trakta puses, piemēram, slikta dūša. Nevēlamās blakusparādības ir līdzīgas kā citiem dihidropiridīnu grupas kalcija kanālu blokatoriem un uzskatīja, ka tās nerada negatīvu ietekmi uz i. v. lietota nikardipīna ieguvumu un riska attiecību. Radās arī būtiskas bažas par nikardipīna i. v. lietošanu bolus devas injekcijas veidā vai ievadot tieši intravenozi, jo ir lielāka jātrogēnas hipotensijas iespējamība, īpaši preeklampsijas gadījumā. Ņemot vērā pacientu populācijas veidu un iespējamās neatliekamās situācijas, kuru gadījumā lieto nikardipīnu i. v., nekonstatēja piemērotus riska mazināšanas pasākumus pavadošā riska mazināšanai. Tādēļ CHMP secināja, ka iepriekš minēto bažu par drošumu dēļ nikardipīnu intravenozi drīkst ievadīt vienīgi nepārtrauktas infūzijas, nevis bolus injekcijas veidā.

Vispārīgs secinājums un ieguvumu un riska attiecība

Komiteja secināja, ka, ņemot vērā ierobežojumus, brīdinājumus un citas izmaiņas zāļu aprakstā, intravenozi lietoto nikardipīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva.

Reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- Komiteja pārskatīja visus pieejamos datus, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtās atbildes, publicētos pētījumus un pēcreģistrācijas datus;
- Komiteja uzskatīja, ka pieejamie dati par iedarbīgumu atbalsta intravenozi lietojamā nikardipīna izmantošanu akūtas dzīvībai bīstamas hipertensijas un pēcoperācijas hipertensijas ārstēšanā;
- Komiteja uzskatīja, ka, ņemot vērā konstatētos nopietnos iedarbīguma datu ierobežojumus un nikardipīna vispārējo drošuma profilu, vairs nevar uzskatīt, ka ieguvumi dažu indikāciju gadījumā attaisno risku, tādēļ šīs indikācijas ir jādzēš;
- Komiteja uzskatīja, ka ir jāatjaunina zāļu apraksts, tostarp attiecībā uz terapeitiskām indikācijām, un drošuma apsvērumu dēļ ieteica nikardipīnu ievadīt vienīgi nepārtrauktas infūzijas, nevis bolus devas veidā;

līdz ar to Komiteja secināja, ka, ņemot vērā apstiprinātās izmaiņas zāļu aprakstā, intravenozi lietojamo nikardipīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos aizvien ir pozitīva.