

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van nicardipinebevattende producten voor intraveneus gebruik (zie bijlage I)

Nicardipine is een calciumkanaalblokker van het dihydropyridinetype die voornamelijk werkt via perifere vasodilatatie bij vasculair glad spierweefsel en niet zozeer bij hartspierweefsel. Na indiening van een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen krachtens de gedecentraliseerde procedure (DCP) voor een generiek nicardipinebevattend product voor intraveneus (IV) gebruik (10 mg/10 ml oplossing voor injectie) en de beoordeling van het aanvraagdossier, was de rapporterende lidstaat het Verenigd Koninkrijk van mening dat de ingediende klinische gegevens onvoldoende waren om de werkzaamheid, veiligheid en algehele baten/risicoverhouding van IV nicardipine bij de voorgestelde indicaties te bepalen. Aangezien voor intraveneuze generieke producten geen bio-equivalentie vereist is, werden dergelijke gegevens niet ingediend. Daarnaast werden door de rapporterende lidstaat ook aanzienlijke verschillen vastgesteld tussen de ingediende informatie en de doserings- en veiligheidsinformatie in de voorgestelde samenvatting van de productkenmerken (SPC).

De rapporterende lidstaat besloot daarom om de DCP op dag 210 op te schorten en startte een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, waarbij het Comité voor geneesmiddelen voor menselijke gebruik (CHMP) werd verzocht om de baten-risicoverhouding van alle intraveneuze nicardipinebevattende producten voor intraveneus gebruik te beoordelen en om de gegevens ter ondersteuning van de vergunningverlening voor deze producten te verduidelijken. Gezien de vastgestelde verschillen in de nationaal goedgekeurde productinformatie achtte het CHMP het ook in het belang van de Gemeenschap om de productinformatie in de hele EU te harmoniseren.

Het CHMP heeft bij zijn beoordeling alle beschikbare gegevens bestudeerd, met inbegrip van gepubliceerde onderzoeken, artikel- en richtlijnbesprekingen, deskundigenverklaringen, gebruikersenquêtes, nationale richtlijnen alsmede veiligheidsgegevens uit post-marketing onderzoek en databases van houders van een handelsvergunning.

Het CHMP was van oordeel dat er, over het geheel genomen, voldoende bewijsmateriaal beschikbaar is over de veiligheid en werkzaamheid van nicardipinebevattende geneesmiddelen voor IV-gebruik bij de behandeling van postoperatieve hypertensie en de behandeling van acute levensbedreigende hypertensie in specifieke settings, met passende specialistische interventie en monitoring, en bij gebruik door specialisten. Het CHMP was van oordeel dat er voor intraveneuze nicardipine bij aortadissectie een rol is weggelegd op basis van de ingediende informatie, het bewijsmateriaal voor wijdverbreid gebruik, de deskundigenverklaringen en het ontbreken van nieuwe veiligheidsgegevens bij deze patiëntenpopulatie; in overeenstemming met het beschikbare bewijsmateriaal adviseerde het CHMP het klinische gebruik als tweedelijsbehandeling, indien therapie met kortwerkende bètablokkers niet geschikt is, of in combinatie met een bètablokker, indien bètablokkade alleen niet effectief is. Intraveneuze nicardipine kan ook blijven worden gebruikt bij maligne arteriële hypertensie/hypertensieve encefalopathie; vanwege het risico op intracraniele drukverhoging heeft het CHMP echter geadviseerd om een waarschuwing over dit risico toe te voegen. Met betrekking tot de behandeling van ernstige hypertensie bij zwangerschap hield het CHMP rekening met de beperkte onderzoeksgegevens, het gebrek aan langetermijnonderzoeksgegevens over morbiditeit en mortaliteit en de aanbevelingen van de huidige richtlijnen. Ondanks dat het in sommige lidstaten als eerstelijsbehandeling wordt gebruikt, achtte het CHMP voor IV nicardipine een tweedelijsindicatie passend voor pre-eclampsie en ging het akkoord met een indicatie bij ernstige pre-eclampsie, als andere intraveneuze antihypertensiva niet worden aanbevolen of zijn gecontra-indiceerd.

Gelet op het beschikbare bewijsmateriaal en de huidige medische kennis over het gebruik van intraveneuze nicardipine, en gezien de mogelijk ernstige bijwerkingen in verband met het gebruik van nicardipine, was het CHMP van oordeel dat de baten/risicoverhouding van IV nicardipine bij sommige indicaties negatief is vanwege ernstige beperkingen van de werkzaamheidsgegevens.

Er zijn veiligheidsbedenkingen in verband met het gebruik van nicardipine bij patiënten met linkerventrikelfartfalen alsmede bij patiënten met vermoede kransslagaderziekte en daarom mag nicardipine niet langer worden gebruikt voor acute ernstige hypertensie met begeleidende linkerventrikeldecompensatie en longoedeem. Met betrekking tot hypotensie was het CHMP van oordeel dat het gebruik van intraveneuze nicardipine voor deze indicatie niet langer relevant is in de context van de huidige chirurgische en anesthesische praktijk. Gezien de beperkte werkzaamheidsgegevens en het algehele veiligheidsprofiel was het CHMP daarom van oordeel dat de indicaties bij hypotensie uit de productinformatie dienen te worden verwijderd.

Het CHMP beoordeelde de brede indicatie voor hypertensie in de perioperatieve periode, die bestaat uit de preoperatieve fase, de tijd van de operatie zelf en de postoperatieve periode. Het CHMP concludeerde dat er alleen gegevens beschikbaar zijn ter ondersteuning van het gebruik van nicardipine in de setting van de indicatie voor post-operatieve hypertensie.

Het CHMP bracht ook aanzienlijke herzieningen aan in de doseringsrubriek van de productinformatie, waarbij onder meer de aanbevelingen bij speciale populaties in overeenstemming werden gebracht met de huidige kennis over het gebruik van intraveneuze nicardipine. Na de beschikbare veiligheidsgegevens te hebben beoordeeld, merkte het CHMP op dat de meeste vaak voorkomende bijwerkingen en de bijwerkingen die het vaakst resulteren in stopzetting van het geneesmiddel bestaan uit cardiovasculaire en zenuwstelseffecten in verband met de verwachte vasodilaterende effecten van het geneesmiddel, met name hoofdpijn, hypotensie, flushing, oedeem en tachycardie. Ook maag-darmlintolerantie zoals misselijkheid komt voor. Deze bijwerkingen komen overeen met die van andere calciumkanaalblockers van het dihydropyridinetype en werden niet geacht een negatieve invloed te hebben op de baten/risicoverhouding van IV nicardipine. Daarnaast werden aanzienlijke bedenkingen geuit met betrekking tot de toediening van IV nicardipine via bolusinjectie of rechtstreekse intraveneuze toediening, vanwege een hoger potentieel risico op iatrogene hypotensie, met name bij pre-eclampsie. Er werden geen geschikte risicobeperkende maatregelen vastgesteld om de hiermee samenhangende risico's te verminderen, gezien de aard van de patiëntenpopulatie en de mogelijke spoedeisende setting waarin IV nicardipine wordt gebruikt. Het CHMP concludeerde daarom dat nicardipine voor intraveneus gebruik, vanwege de hierboven vermelde veiligheidsbedenkingen, alleen mag worden toegediend via continue infusie en niet via bolustoediening.

Algehele conclusie en baten / risicoverhouding

Het Comité concludeerde dientengevolge dat de baten/risicoverhouding van intraveneuze nicardipinebevattende geneesmiddelen nog steeds positief is, op voorwaarde dat de beperkingen, waarschuwingen en andere veranderingen in de productinformatie worden doorgevoerd.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het Comité alle beschikbare gegevens heeft bestudeerd, met inbegrip van de antwoorden die door de houders van een handelsvergunning werden ingediend, gepubliceerde onderzoeken en post-marketing gegevens;
- het Comité van oordeel was dat de beschikbare werkzaamheidsgegevens het gebruik van nicardipine voor intraveneus gebruik bij de behandeling van acute levensbedreigende hypertensie en postoperatieve hypertensie ondersteunen;
- het Comité van oordeel was dat, gezien de vastgestelde ernstige beperkingen van de werkzaamheidsgegevens en het algehele veiligheidsprofiel van nicardipine, de voordelen niet langer werden geacht op te wegen tegen de risico's bij sommige indicaties, die daarom dienden te worden verwijderd;

- het Comité van oordeel was dat de productinformatie dient te worden bijgewerkt, onder meer met betrekking tot de therapeutische indicaties en adviseerde dat nicardipine vanwege veiligheidsbedenkingen alleen mag worden toegediend via continue infusie en niet via bolustoediening.

Het Comité concludeerde dientengevolge dat de baten/risicoverhouding van nicardipinebevattende geneesmiddelen voor intraveneus gebruik onder normale gebruiksomstandigheden nog steeds positief is, bij inachtneming van de overeengekomen veranderingen in de productinformatie.