

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie
do obrotu**

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów zawierających nikardypinę do stosowania dożylnego (patrz Aneks I)

Nikardypina jest blokerem kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropirydynowych, a jej działanie polega przede wszystkim na rozszerzaniu naczyń krwionośnych w mięśniach gładkich układu krwionośnego, a nie w mięśniu sercowym. W następstwie przedłożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu w drodze procedury zdecentralizowanej (DCP), dotyczącego produktu odtwórczego zawierającego nikardypinę do podawania dożylnego (roztwór do wstrzykiwań 10 mg/10 ml), a także oceny dokumentacji tego wniosku referencyjne państwo członkowskie (Wielka Brytania) uznało, że przedłożone dane kliniczne były niewystarczające do określenia skuteczności, bezpieczeństwa i ogólnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania nikardypiny podawanej dożylnie w proponowanych wskazaniach. W przypadku leków odtwórczych do podawania dożylnego nie jest wymagana biorównoważność i dlatego takie dane nie zostały przedłożone. Dodatkowo referencyjne państwo członkowskie stwierdziło istotne rozbieżności między przedłożonymi danymi a informacjami dotyczącymi dawkowania i bezpieczeństwa stosowania zawartymi w proponowanej charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

W związku z tym referencyjne państwo członkowskie podjęło decyzję o zawieszeniu procedury zdecentralizowanej w 210. dniu i wszczęciu procedury zgodnej z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, w ramach której państwo to zwróciło się do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania wszystkich produktów zawierających nikardypinę do podawania dożylnego oraz o wskazanie danych, które mogłyby uzasadniać zatwierdzenie tych produktów. W kontekście stwierdzonych rozbieżności w informacji o produkcie zatwierdzonej w drodze procedur krajowych CHMP uznał, że w interesie wspólnoty będzie jej ujednolicenie w całej Unii Europejskiej.

CHMP uwzględnił wszystkie dane dostępne w trakcie tej oceny — w tym opublikowane badania, przeglądy artykułów i wytycznych, opinie ekspertów, ankiety przeprowadzone wśród użytkowników, wytyczne krajowe oraz dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskane po wprowadzeniu produktów do obrotu i pochodzące z baz danych podmiotów odpowiedzialnych.

CHMP uznał, że w ujęciu ogólnym istnieją wystarczające dowody na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktów leczniczych zawierających nikardypinę do podawania dożylnego w leczeniu nadciśnienia pooperacyjnego i, w określonych okolicznościach, ostrego nadciśnienia zagrażającego życiu w przypadku, gdy interwencja, monitorowanie i podawanie są prowadzone przez specjalistę. W oparciu o przedłożone informacje, dowody uzyskane na podstawie powszechnego stosowania, opinie ekspertów oraz brak nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania we wspomnianej grupie pacjentów CHMP uznał, że nikardypina podawana dożylnie może być przydatna w przypadkach rozwarstwienia aorty. Jednak na podstawie dostępnych dowodów CHMP zalecił stosowanie kliniczne tych produktów jako leczenie drugiego rzutu, gdy leczenie krótko działającymi beta-blokerami jest nieodpowiednie, bądź w skojarzeniu z beta-blokerem, gdy sam beta-bloker jest nieskuteczny. Nikardypina podawana dożylnie może być w dalszym ciągu stosowana w leczeniu złośliwego nadciśnienia tętniczego/encefalopatii nadciśnieniowej. Jednak z powodu ryzyka wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego CHMP zalecił dodanie ostrzeżenia o tym ryzyku. W odniesieniu do leczenia ciężkiego nadciśnienia w ciąży CHMP uwzględnił ograniczoną ilość danych z badań, brak danych z długoterminowych badań zapadalności i śmiertelności, a także zalecenia zawarte w bieżących wytycznych. Choć w niektórych państwach członkowskich nikardypina podawana dożylnie jest stosowana jako leczenie pierwszego rzutu, CHMP uznał, że dla nikardypiny tak podawanej właściwe będzie wskazanie do leczenia drugiego rzutu w stanach przedzrzucawkowych i przyjął wskazanie ciężkiego stanu przedzrzucawkowego, gdy inne środki przeciwnadciśnieniowe podawane dożylnie nie są zalecane lub są przeciwwskazane.

Na podstawie dostępnych dowodów i bieżącej wiedzy medycznej na temat stosowania nikardypiny podawanej dożylnie oraz po uwzględnieniu potencjalnie poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem nikardypiny CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania nikardypiny podawanej dożylnie w niektórych wskazaniach jest niekorzystny z powodu poważnie ograniczonych danych dotyczących skuteczności.

Istnieją pewne zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa związane ze stosowaniem nikardypiny u pacjentów z lewokomorową niewydolnością serca, a także u pacjentów z podejrzeniem choroby wieńcowej, i w związku z tym nikardypina nie powinna być już stosowana w ostrym, ciężkim nadciśnieniu z towarzyszącą dekompenzacją lewokomorową i obrzękiem płucnym. W odniesieniu do niedociśnienia CHMP uznał, że stosowanie nikardypiny podawanej dożylnie nie jest już istotne w

kontekście bieżącej praktyki chirurgicznej i anestezjologicznej. Biorąc pod uwagę ograniczone dane dotyczące skuteczności i ogólny profil bezpieczeństwa stosowania, CHMP zalecił usunięcie wskazania do stosowania w niedociśnieniu z informacji o produkcie.

CHMP dokonał przeglądu szerokiego wskazania do stosowania w nadciśnieniu w okresie okołoperacyjnym, które obejmuje fazę przedoperacyjną, sam zabieg, jak i okres pooperacyjny. CHMP stwierdził, że dostępne są dane uzasadniające stosowanie nikardypiny jedynie we wskazaniu obejmującym leczenie nadciśnienia pooperacyjnego.

CHMP wprowadził również istotne poprawki do punktu dotyczącego dawkowania w informacji o produkcie, obejmujące uzgodnienie zaleceń do stosowania w specjalnych grupach pacjentów z aktualną wiedzą na temat stosowania nikardypiny podawanej dożylnie. Po przeprowadzeniu oceny dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku CHMP zauważył, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi oraz takimi, które najczęściej prowadzą do zaprzestania podawania leku, są działania w obrębie układu krążenia i układu nerwowego związane z oczekiwanym rozszerzeniem naczyń krwionośnych, zwłaszcza ból głowy, niedociśnienie, rumienienie się, obrzęk i częstoskurcz. Występują również przypadki nietolerancji ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności. Te działania niepożądane są takie same jak w przypadku innych dihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych i uznano, że nie mają one negatywnego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania nikardypiny podawanej dożylnie. Dodatkowo zgłoszono istotne obawy dotyczące dożylnego podawania nikardypiny poprzez wstrzyknięcie dawki w bolusie lub bezpośrednie podanie dożylnie, wynikające z wysokiego potencjalnego ryzyka wystąpienia niedociśnienia jatrogennego, zwłaszcza w stanie przedzrutowym. Z uwagi na charakterystykę grupy pacjentów i możliwość występowania przypadków nagłych, w których stosuje się nikardypinę podawaną dożylnie, nie zidentyfikowano żadnych odpowiednich działań służących zminimalizowaniu ryzyka. W związku ze wspomnianymi powyżej zagrożeniami dotyczącymi bezpieczeństwa CHMP stwierdził, że nikardypina do podawania dożylnego powinna być podawana tylko w postaci ciągłej infuzji, a nie w bolusie.

Wniosek ogólny i stosunek korzyści do ryzyka

W rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających nikardypinę do podawania dożylnego jest w dalszym ciągu korzystny pod warunkiem wprowadzenia ograniczeń, ostrzeżeń i innych zmian do informacji o produkcie.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych, w tym odpowiedzi przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne, opublikowanych badań i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktów do obrotu;
- Komitet uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności uzasadniają stosowanie nikardypiny do podawania dożylnego w leczeniu ostrego nadciśnienia zagrażającego życiu i nadciśnienia pooperacyjnego;
- Komitet uznał, że w kontekście zidentyfikowanych poważnych ograniczeń danych dotyczących skuteczności oraz w kontekście ogólnego profilu bezpieczeństwa korzyści ze stosowania nikardypiny nie przewyższają już ryzyka w niektórych wskazaniach, które w związku z tym należy usunąć;
- Komitet uznał, że należy zaktualizować informację o produkcie, między innymi w zakresie wskazań leczniczych, i z uwagi na zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa zalecił podawanie nikardypiny wyłącznie w postaci ciągłej infuzji, a nie w bolusie,

w rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających nikardypinę podawanych dożylnie pozostaje korzystny w normalnych warunkach stosowania pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie.