

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo nicardipina para uso intravenoso (ver Anexo I)

A nicardipina é um bloqueador dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridina, cuja eficácia se baseia principalmente na vasodilatação periférica do músculo liso vascular em vez do músculo cardíaco. Após a apresentação de um pedido de Autorização de Introdução no Mercado por procedimento descentralizado (PDC) relativo a um medicamento genérico contendo nicardipina para uso intravenoso (IV) (10 mg/10 ml solução injetável) e a avaliação do dossiê do pedido, o Estado-Membro de referência (EMR), o Reino Unido, considerou insuficientes os dados clínicos apresentados para determinar a eficácia, a segurança e a relação benefício-risco geral da nicardipina IV nas indicações propostas. Não é necessária a demonstração de bioequivalência quando se trata de medicamentos genéricos intravenosos e, por conseguinte, tais dados não foram apresentados. Além disso, o EMR identificou igualmente discrepâncias significativas entre as informações apresentadas e as informações de segurança e posologia incluídas no Resumo das Características do Medicamento (RCM) proposto.

Por conseguinte, o EMR decidiu suspender o PDC no dia 210 e desencadeou um procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, tendo solicitado ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) a revisão da relação benefício-risco de todos os medicamentos contendo nicardipina para uso intravenoso, bem como a clarificação dos dados que fundamentam a autorização desses medicamentos. Tendo em conta as divergências identificadas na informação do medicamento aprovada a nível nacional, o CHMP considerou também ser do interesse da Comunidade harmonizar a informação do medicamento em toda a UE.

No âmbito da sua avaliação, o CHMP teve em conta todos os dados disponíveis, incluindo estudos publicados, revisões de artigos e normas orientadoras, declarações de peritos, inquéritos aos utilizadores, normas orientadoras nacionais, bem como dados de segurança das bases de dados pós-comercialização no mercado e do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

O CHMP considerou que, globalmente, existem evidências suficientes relativas à segurança e eficácia dos medicamentos contendo nicardipina para uso IV no tratamento da hipertensão pós-operatória e no tratamento de crises hipertensivas que coloquem a vida em perigo, em situações específicas, com intervenção e monitorização adequadas por um especialista e quando utilizados por especialistas. O CHMP considerou que a nicardipina intravenosa pode desempenhar um papel importante na dissecação da aorta, com base nas informações apresentadas, nas evidências de utilização alargada, nas declarações de peritos e na inexistência de novos sinais de segurança nesta população de doentes. Contudo, em conformidade com as evidências disponíveis, o CHMP recomendou a utilização clínica como tratamento de segunda linha, quando a terapêutica com bloqueadores beta de curta duração não é adequada, ou em associação com um bloqueador beta, quando o bloqueio beta isoladamente não é eficaz. A nicardipina intravenosa pode igualmente continuar a ser utilizada na hipertensão arterial maligna/encefalopatia hipertensiva; contudo, devido ao risco de aumento da pressão intracraniana, o CHMP recomendou a adição de uma advertência relativa a este risco. Quanto ao tratamento da hipertensão grave na gravidez, o CHMP teve em conta os dados de estudos limitados, a inexistência de dados de estudos a longo prazo relativos à morbilidade e mortalidade e as recomendações das normas orientadoras atuais. Embora seja utilizada como tratamento de primeira linha em alguns Estados-Membros, o CHMP considerou apropriada uma indicação de segunda linha para a nicardipina IV na pré-eclampsia e chegou a acordo quanto a uma indicação relativa à pré-eclampsia grave, quando outros agentes antihipertensores intravenosos não são recomendados ou são contraindicados.

Com base nas evidências disponíveis e nos conhecimentos médicos atuais relativos à utilização da nicardipina intravenosa, e tendo em conta as reações adversas potencialmente graves associadas à utilização da nicardipina, o CHMP considerou que a relação benefício-risco da nicardipina IV é negativa em algumas indicações, devido a limitações graves a nível dos dados referentes à eficácia.

Existem preocupações de segurança relacionadas com a utilização da nicardipina em doentes com insuficiência cardíaca ventricular esquerda, bem como em doentes com suspeita de doença arterial coronária e, por conseguinte, a nicardipina deve deixar de ser utilizada em crises hipertensivas graves com descompensação ventricular esquerda e edema pulmonar associados. No que se refere à hipotensão, o CHMP considerou que a utilização da nicardipina intravenosa para esta indicação deixou de ser relevante no contexto da prática cirúrgica e anestésica atual. Por conseguinte, tendo em conta os dados de eficácia limitados e o perfil de segurança geral, o CHMP considerou que as indicações relativas à hipotensão devem ser eliminadas da informação do medicamento.

O CHMP reviu a indicação alargada referente à hipertensão no período perioperatório, que inclui a fase pré-operatória, o momento da realização da intervenção cirúrgica e o período pós-operatório. O CHMP concluiu que os dados disponíveis apenas fundamentam o uso da nicardipina no quadro da indicação hipertensão pós-operatória.

O CHMP procedeu ainda a revisões significativas da secção da informação do medicamento relativa à posologia, incluindo a adaptação das recomendações referentes a populações especiais, tendo em conta os conhecimentos atuais sobre a utilização da nicardipina intravenosa. Depois de rever os dados de segurança disponíveis, o CHMP constatou que os efeitos adversos mais frequentes e que resultam com maior frequência na suspensão do tratamento são os efeitos cardiovasculares e os efeitos no sistema nervoso relacionados com os efeitos vasodilatadores esperados do medicamento, mais especificamente dor de cabeça, hipotensão, ruborização, edema e taquicardia. Verifica-se igualmente a ocorrência de intolerância gastrointestinal, como náuseas. Estes efeitos adversos são consistentes com os de outros bloqueadores dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridina e não se considerou que tenham um impacto negativo na relação benefício-risco da nicardipina IV. Além disso, foram referidas preocupações significativas relacionadas com a administração de nicardipina IV por injeção da dose em bólus ou por administração intravenosa direta, devido a um potencial risco mais elevado de hipotensão iatrogénica, sobretudo no caso de pré-eclampsia. Não foram identificadas medidas adequadas de minimização dos riscos para reduzir os riscos associados, tendo em conta a natureza da população de doentes e as possíveis situações de emergência em que a nicardipina IV é utilizada. Por conseguinte, devido às preocupações de segurança supramencionadas, o CHMP concluiu que a nicardipina para uso intravenoso só deve ser administrada por perfusão contínua e não por administração da dose em bólus.

Conclusão geral e relação benefício-risco

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo nicardipina para uso intravenoso continua a ser positiva, tendo em consideração as restrições, as advertências e outras alterações na informação do medicamento.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Tendo em conta que:

- O Comité reviu todos os dados disponíveis, incluindo as respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, estudos publicados e dados pós-comercialização no mercado;
- O Comité considerou que os dados de eficácia disponíveis fundamentam a utilização de nicardipina para uso intravenoso no tratamento de crises hipertensivas que coloquem a vida em perigo e hipertensão pós-operatória;
- O Comité considerou que, com base nas limitações graves identificadas a nível dos dados de eficácia e no perfil de segurança geral da nicardipina, os benefícios deixaram de ser considerados superiores aos riscos em algumas indicações e que, por conseguinte, estas devem ser eliminadas;

- O Comité considerou que a informação do medicamento deve ser atualizada, incluindo no que se refere às indicações terapêuticas, e informou que a nicardipina só deve ser administrada por perfusão contínua e não por dose em bólus devido a preocupações de segurança,

O Comité concluiu, por conseguinte, que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo nicardipina para uso intravenoso se mantém positiva em condições normais de utilização, tendo em conta as alterações da informação do medicamento acordadas.