

Anexa II

Concluzii științifice și motivele modificării termenilor autorizațiilor de introducere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru produsele care conțin nicardipină pentru utilizare intravenoasă (vezi Anexa I)

Nicardipina este un blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridină, care prezintă eficacitate în principal prin intermediul vasodilatației periferice, mai degrabă la nivelul musculaturii netede vasculare decât al musculaturii cardiace. Ca urmare a depunerii unei cereri de autorizare de introducere pe piață prin procedura descentralizată pentru un produs generic care conține nicardipină pentru utilizare intravenoasă (i.v.) (soluție injectabilă de 10 mg/10 ml) și în urma evaluării dosarului aferent cererii, statul membru de referință, Regatul Unit, a considerat că datele clinice prezentate sunt insuficiente pentru a determina eficacitatea, siguranța și raportul general beneficiu-risc în ceea ce privește nicardipina pentru utilizare intravenoasă în indicațiile propuse. Pentru produsele generice cu utilizare intravenoasă, nu este necesară stabilirea bioechivalenței și, prin urmare, nu au fost depuse astfel de date. În plus, statul membru de referință a identificat, de asemenea, discrepanțe semnificative între informațiile prezentate și informațiile privind dozele și siguranța din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) propus.

Prin urmare, statul membru de referință a hotărât suspendarea procedurii descentralizate în ziua 210 și a inițiat o procedură în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, solicitând Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) să evalueze raportul beneficiu-risc al tuturor produselor care conțin nicardipină pentru utilizare intravenoasă și să clarifice datele care susțin autorizarea acestor produse. Având în vedere divergențele identificate în informațiile referitoare la produs aprobate la nivel național, CHMP a considerat, de asemenea, că armonizarea informațiilor referitoare la produs pe întreg teritoriul Uniunii Europene este de interes comunitar.

În evaluarea sa, CHMP a analizat toate datele disponibile, inclusiv studiile publicate, analizele articolelor și ghidurilor, declarațiile experților, anchetele în rândul utilizatorilor, ghidurile naționale, precum și datele de siguranță ulterioare introducerii de piață și din perioada comercializării din bazele de date ale titularului autorizației de introducere pe piață.

CHMP a considerat că, în general, sunt disponibile dovezi suficiente privind siguranța și eficacitatea medicamentelor care conțin nicardipină pentru utilizare intravenoasă în tratamentul hipertensiunii postoperatorii și în tratamentul hipertensiunii acute care poate pune viața în pericol, în cadrul unităților clinice specifice, prin intervenția și monitorizarea efectuate în mod adecvat de către specialiști și atunci când aceste medicamente sunt administrate de specialiști. Pe baza informațiilor prezentate, a dovezilor rezultate din utilizarea la scară largă, a declarațiilor experților și pe baza lipsei unor semnale noi privind siguranța la această categorie de pacienți, CHMP a considerat că nicardipina cu administrare intravenoasă are un rol în disecția aortică; cu toate acestea, în conformitate cu dovezile disponibile, CHMP a recomandat utilizarea clinică ca tratament de linia a doua, când tratamentul cu beta-blocante cu acțiune de scurtă durată nu este adecvat sau când se utilizează în asociere cu un beta-blocant, atunci când beta-blocada singură nu este eficace. De asemenea, nicardipina cu administrare intravenoasă se poate utiliza în continuare în tratamentul hipertensiunii arteriale maligne/encefalopatiei hipertensive; cu toate acestea, datorită riscului de creștere a presiunii intracraniene, CHMP a recomandat adăugarea unei atenționări referitoare la acest risc. În ceea ce privește tratamentul hipertensiunii severe în timpul sarcinii, CHMP a avut în vedere datele limitate ale studiilor, lipsa datelor unui studiu pe termen lung privind morbiditatea și mortalitatea, precum și recomandările din ghidurile actuale. În pofida faptului că nicardipina pentru administrare intravenoasă se utilizează în unele state membre ca tratament de primă linie, CHMP a considerat a fi adecvată indicația de tratament de linia a doua pentru utilizarea acestui medicament în preeclampsie și a fost de acord cu privire la o indicație în preeclampsia severă, în cazul în care administrarea intravenoasă a altor agenți antihipertensivi nu este recomandată sau este contraindicată.

Ținând cont de dovezile disponibile și de cunoștințele medicale actuale privind utilizarea nicardipinei pentru administrare intravenoasă și având în vedere reacțiile adverse potențial grave asociate cu utilizarea nicardipinei, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru nicardipina cu

administrare intravenoasă este negativ pentru unele indicații, datorită limitărilor serioase ale datelor de eficacitate.

Există motive de îngrijorare privind siguranța asociate cu utilizarea nicardipinei la pacienții cu insuficiență cardiacă ventriculară stângă, precum și la pacienții cu coronaropatie suspectată și, prin urmare, nicardipina nu mai trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii severe acute, însoțite de decompensare cardiacă ventriculară stângă și edem pulmonar. În ceea ce privește hipotensiunea, CHMP a considerat că utilizarea nicardipinei cu administrare intravenoasă pentru această indicație nu mai este relevantă în contextul practicilor chirurgicale și de anestezie actuale. Prin urmare, ținând cont de datele de eficacitate limitate și de profilul general de siguranță, CHMP a considerat că indicațiile în tratamentul hipotensiunii trebuie eliminate din informațiile referitoare la produs.

CHMP a evaluat indicația utilizată la scară largă pentru tratamentul hipertensiunii în perioada perioperatorie, care cuprinde faza preoperatorie, perioada în care se efectuează intervenția chirurgicală propriu-zisă și perioada postoperatorie. CHMP a concluzionat că datele sunt disponibile numai pentru susținerea utilizării nicardipinei în contextul indicației de tratament al hipertensiunii postoperatorii.

De asemenea, CHMP a efectuat revizuri semnificative ale punctului privind dozele din informațiile referitoare la produs, inclusiv prin aducerea recomandărilor pentru categoriile speciale de pacienți în conformitate cu cunoștințele actuale cu privire la utilizarea nicardipinei cu administrare intravenoasă. După evaluarea datelor de siguranță disponibile, CHMP a remarcat că cele mai frecvente efecte adverse și cele care determină cel mai frecvent întreruperea administrării medicamentului sunt efectele asupra sistemului cardiovascular și a sistemului nervos asociate efectelor vasodilatatoare preconizate ale medicamentului, în special cefalee, hipotensiune, hiperemie facială, edem și tahicardie. De asemenea, apare și intoleranță gastrointestinală, cum ar fi greață. Aceste efecte adverse corespund cu efectele adverse asociate cu alte blocante ale canalelor de calciu din grupul dihidropiridinelor și nu s-a considerat că au un impact negativ asupra raportului beneficiu-risc al nicardipinei cu administrare intravenoasă. În plus, au fost ridicate motive de îngrijorare semnificative în ceea ce privește administrarea nicardipinei pe cale intravenoasă prin injectarea dozei *in-bolus* sau prin administrare intravenoasă directă, datorită unui risc cu potențial mai ridicat de hipotensiune iatrogenă, în special în preeclampsie. Nu au fost identificate măsuri adecvate de reducere la minim a riscurilor pentru limitarea riscurilor asociate, date fiind natura categoriei de pacienți și contextul posibilelor situații de urgență în care se utilizează nicardipina cu administrare intravenoasă. Prin urmare, CHMP a concluzionat că, datorită motivelor de îngrijorare privind siguranța menționate mai sus, nicardipina pentru utilizare intravenoasă trebuie să fie administrată numai în perfuzie continuă și nu prin administrarea dozei *in-bolus*.

Concluzie generală și raportul beneficiu-risc

În consecință, Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin nicardipină pentru utilizare intravenoasă rămâne pozitiv, ținând cont de restricțiile, atenționările și de celelalte modificări ale informațiilor referitoare la produs.

Motivele modificării termenilor autorizației de introducere pe piață

Întrucât

- Comitetul a evaluat toate datele disponibile, inclusiv răspunsurile prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, studiile publicate și datele ulterioare introducerii pe piață.
- Comitetul a considerat că datele de eficacitate disponibile susțin utilizarea nicardipinei pentru administrare intravenoasă în tratamentul hipertensiunii acute care poate pune viața în pericol și în tratamentul hipertensiunii postoperatorii.

- Având în vedere limitările serioase identificate ale datelor de eficacitate și ținând cont de profilul general de siguranță al nicardipinei, comitetul a considerat că beneficiile nu mai sunt considerate ca fiind mai mari decât riscurile în anumite indicații, care trebuie, prin urmare, eliminate.
- Comitetul a considerat că informațiile referitoare la produs trebuie actualizate, inclusiv în ceea ce privește indicațiile terapeutice, și a recomandat ca, din motive de îngrijorare legate de siguranță, nicardipina să fie administrată numai în perfuzie continuă și nu prin administrarea dozei *in-bolus*.

În consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin nicardipină pentru utilizare intravenoasă rămâne pozitiv în condiții normale de utilizare, ținând cont de modificările acceptate pentru informațiile referitoare la produs.