

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich nikardipín na intravenózne použitie (pozri prílohu I)

Nikardipín blokátor vápnikových kanálov dihydropyridínového typu, ktorý primárne účinkuje prostredníctvom periférnej vazodilatácie ciev v hladkom svalstve namiesto srdcového svalu. Po predložení žiadosti o povolenie na uvedenie na trh v rámci decentralizovaného postupu pre generický liek obsahujúci nikardipín na intravenózne použitie (10 mg/10 ml injekčný roztok) a posúdení dokumentácie k žiadosti referenčný členský štát Spojené kráľovstvo usúdil, že predložené klinické údaje nie sú dostatočné na stanovenie účinnosti, bezpečnosti a celkového pomeru prínosu a rizika pre intravenózne nikardipín v navrhovaných indikáciách. Pre intravenózne generické lieky sa nevyžaduje biologická rovnocennosť, a preto neboli predložené žiadne takéto údaje. Referenčný členský štát zistil tiež významné nezhody medzi predloženými informáciami a informáciami o dávkovaní a bezpečnosti v navrhovanom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Referenčný členský štát sa preto rozhodol pozastaviť decentralizovaný postup na 210. deň a začal konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, pričom požiadal Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP), aby preskúmal pomer prínosu a rizika pre všetky intravenózne lieky obsahujúce nikardipín na intravenózne použitie a aby objasnil údaje podporujúce schválenie týchto liekov. Vzhľadom na zistené nezhody v informáciách o lieku schválených na vnútroštátnej úrovni výbor CHMP tiež usúdil, že harmonizácia informácií o lieku v celej EÚ je vo verejnom záujme.

Pri posudzovaní vzal výbor CHMP do úvahy všetky dostupné údaje vrátane publikovaných štúdií, prieskumu článkov a usmernení, stanovísk expertov, používateľských prieskumov, vnútroštátnych usmernení, ako aj bezpečnostné údaje po uvedení na trh a databázy držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Výbor CHMP usúdil, že celkovo sú k dispozícii dostatočné dôkazy o bezpečnosti a účinnosti liekov obsahujúcich nikardipín na intravenózne použitie pri liečbe pooperačnej hypertenzie a liečbe akútnej hypertenzie ohrozujúcej život v konkrétnych podmienkach s príslušnou intervenciou špecialistu a monitorovaním, ak tieto lieky používajú špecialisti. Na základe predložených informácií, dôkazov o rozšírenom používaní, stanovísk expertov a neprítomnosti nových bezpečnostných signálov v tejto populácii pacientov výbor CHMP usúdil, že intravenózne nikardipín hrá úlohu pri disekcii aorty. V súlade s dostupnými dôkazmi však výbor CHMP odporučil klinické použitie ako liečbu druhej línie, keď liečba beta-blokátorom s krátkodobým účinkom nie je vhodná, alebo v kombinácii s beta-blokátorom, keď beta-blokáda samotná nie je účinná. Intravenózne nikardipín sa môže naďalej používať tiež pri malígnej arteriálnej hypertenzii/hypertenzívnej encefalopatii; vzhľadom na riziko zvýšenia intrakraniálneho tlaku však výbor CHMP odporučil pridať upozornenie na toto riziko. Pokiaľ ide o liečbu závažnej hypertenzie v gravidite, výbor CHMP vzal do úvahy obmedzené údaje zo štúdií, nedostatočné údaje o morbidite a mortalite z dlhodobých štúdií a odporúčania aktuálnych usmernení. Napriek tomu, že tieto lieky sa v niektorých členských štátoch používajú ako liečba prvej línie, výbor CHMP usúdil, že indikácia liečby druhej línie je vhodná pre intravenózne nikardipín na preeklampsiu a schválil indikáciu pri závažnej preeklampsii, ak sa iné intravenózne antihypertenzívne lieky neodporúčajú alebo sú kontraindikované.

Vzhľadom na dostupné dôkazy a súčasné lekárske poznatky o používaní intravenózneho nikardipínu a vzhľadom na potenciálne závažné nežiaduce reakcie súvisiace s používaním nikardipínu výbor CHMP usúdil, že pomer prínosu a rizika pre intravenózne nikardipín je v niektorých indikáciách negatívny vzhľadom na závažné nedostatky údajov o účinnosti.

V súvislosti s používaním nikardipínu v prípade pacientov so zlyhávaním ľavej srdcovej komory a tiež v prípade pacientov s podozrením na chorobu koronárnych artérií boli vyslovené bezpečnostné výhrady, a preto sa nikardipín už nemá používať na akútnu závažnú hypertenziu so sprievodnou dekompenzáciou ľavej srdcovej komory a pľúcny edémom. V súvislosti s hypotenziou výbor CHMP usúdil, že používanie intravenózneho nikardipínu v tejto indikácii už nie je relevantné v kontexte súčasnej chirurgickej a anestetikkej praxe. Vzhľadom na obmedzené údaje o účinnosti a celkový bezpečnostný profil výbor CHMP usúdil, že indikácie pri hypotenzii majú byť odstránené z informácií o lieku.

Výbor CHMP preskúmal širokú indikáciu hypertenzie v perioperačnom období, ktoré zahŕňa fázu pred operáciou, samotnú operáciu a obdobie po operácii. Výbor CHMP dospel k záveru, že k dispozícii sú len údaje na podporu používania nikardipínu v podmienkach indikácie pooperačnej hypertenzie.

Výbor CHMP uskutočnil tiež významné zmeny v informáciách o lieku v časti týkajúcej sa dávkovania vrátane uvedenia odporúčaní pre osobitné skupiny pacientov v súlade so súčasnými poznatkami o

používání intravenózneho nikardipínu. Po preskúmaní dostupných bezpečnostných údajov výbor CHMP poznamenal, že najčastejšie nežiaduce účinky a účinky, ktoré najčastejšie vedú k vysadeniu lieku, sú kardiovaskulárne účinky a účinky na nervový systém spojené s predpokladaným vazodilačným účinkom lieku, najmä bolesť hlavy, hypotenzia, návaly horúčavy, edém a tachykardia. Vyskytuje sa tiež gastrointestinálna neznášanlivosť, napríklad nevoľnosť. Tieto nežiaduce účinky sa zhodujú s účinkami iných dihydropyridínových blokátorov vápnikových kanálov a nepredpokladalo sa, že negatívne ovplyvnia pomer prínosu a rizika pre intravenózne nikardipín. Boli tiež vznesené významné výhrady v súvislosti s podávaním intravenózneho nikardipínu formou bolusovej injekcie alebo priamym intravenóznym podaním vzhľadom na vyššie potenciálne riziko iatrogénnej hypotenzie, najmä pri preeklampsii. Vzhľadom na charakter populácie pacientov a možné núdzové stavy, v ktorých sa používa intravenózne nikardipín, neboli zistené žiadne vhodné opatrenia na minimalizovanie rizika na zmiernenie súvisiacich rizík. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že vzhľadom na uvedené bezpečnostné výhrady sa má nikardipín na intravenózne použitie podávať len formou nepretržitej infúzie a nie formou bolusovej dávky.

Celkový záver a pomer prínosu a rizika

Výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre intravenózne lieky obsahujúce nikardipín je naďalej pozitívny s ohľadom na obmedzenia, upozornenia a ďalšie zmeny v informáciách o lieku.

Odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor preskúmal všetky dostupné údaje vrátane odpovedí, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, publikovaných štúdií a údajov po uvedení na trh,
- výbor usúdil, že dostupné údaje o účinnosti podporujú intravenózne používanie nikardipínu pri liečbe akútnej hypertenzie ohrozujúcej život a pooperačnej hypertenzie,
- výbor usúdil, že vzhľadom na identifikované závažné nedostatky údajov o účinnosti a celkový bezpečnostný profil nikardipínu už prínosy neprevyšujú riziká v niektorých indikáciách, ktoré preto majú byť odstránené,
- výbor usúdil, že sa musia aktualizovať informácie o lieku vrátane terapeutických indikácií a odporučil, že nikardipín sa má vzhľadom na bezpečnostné výhrady podávať len formou nepretržitej infúzie a nie formou bolusovej dávky.

Výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce nikardipín na intravenózne použitie je naďalej pozitívny za normálnych podmienok používania, pričom sa musia vziať do úvahy schválené zmeny v informáciách o lieku.