

Dodatek II

Znanstveni zaključki in razlogi za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za intravensko uporabo, ki vsebujejo nikardipin (glejte Prilogo I)

Nikardipin je zaviralec kalcijevih kanalčkov dihidropiridinske vrste, ki primarno učinkuje prek periferne vazodilatacije v gladkih mišicah žil in ne v srčni mišici. Po predložitvi vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom po decentraliziranem postopku (DCP) za generično zdravilo za intravensko (i.v.) uporabo, ki vsebuje nikardipin (10 mg/10 ml raztopina za injiciranje), in oceni dokumentacije, priložene vlogi, je referenčna država članica, Združeno kraljestvo, menila, da predloženi klinični podatki niso zadostni za določitev učinkovitosti, varnosti ter razmerja med tveganji in koristmi i.v. nikardipina pri predlaganih indikacijah. Pri intravenskih generičnih zdravilih biološka enakovrednost ni potrebna, zato ti podatki niso bili predloženi. Poleg tega je referenčna država članica odkrila tudi pomembna neskladja med predloženimi podatki in podatki o odmerjanju ter varnosti v predlaganem povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Zato se je referenčna država članica odločila, da 210. dan prekine decentralizirani postopek in sprožila postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, s katerim je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) zaprosila, da pregleda razmerje med tveganji in koristmi za vsa intravenska zdravila, ki vsebujejo nikardipin, in pojasni podatke, ki podpirajo dovoljenja za promet s temi zdravili. Glede na ugotovljena neskladja v nacionalno odobrenih informacijah o zdravilu je odbor CHMP prav tako menil, da je v interesu skupnosti, da se informacije o zdravilu uskladijo po celotni EU.

Odbor CHMP je pri svoji oceni upošteval vse razpoložljive podatke, vključno z objavljenimi študijami, pregledi člankov in smernic, strokovnimi izjavami, anketami pri uporabnikih, nacionalnimi smernicami ter varnostnimi podatki iz obdobja trženja in podatkovnih zbirk imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom.

Odbor CHMP je menil, da so v splošnem na voljo zadostni podatki o varnosti in učinkovitosti zdravil za intravensko uporabo, ki vsebujejo nikardipin, pri zdravljenju pooperacijske hipertenzije in zdravljenju akutne, smrtno nevarne hipertenzije v določenih okoliščinah, pri čemer mora intervencijo ter spremljanje opraviti specialist. Na podlagi predloženih podatkov, dokazov razširjene uporabe, strokovnih izjav in odsotnosti novih varnostnih težav pri populaciji bolnikov je odbor CHMP menil, da ima lahko intravenski nikardipin vlogo pri aortni disekciji, vendar je skladno z razpoložljivimi dokazi priporočil klinično uporabo kot zdravljenje druge izbire, kadar kratkodelujoči agonisti beta-adrenergičnih receptorjev niso primerni, ali v kombinaciji z agonistom beta-adrenergičnih receptorjev, kadar agonisti beta-adrenergičnih receptorjev v obliki monoterapije niso učinkoviti. Intravenski nikardipin se lahko še naprej uporablja pri maligni arterijski hipertenziji/hipertenzivni encefalopatiji, vendar je odbor CHMP zaradi tveganja zvišanja intrakranialnega tlaka priporočil, da se doda opozorilo o tem tveganju. Pri zdravljenju hude hipertenzije med nosečnostjo je odbor CHMP upošteval omejene podatke iz študij, pomanjkanje podatkov o obolenosti ter umrljivosti iz dolgotrajnih študij in priporočila trenutnih smernic. Čeprav se i.v. nikardipin v nekaterih državah članicah uporablja kot zdravljenje prve izbire, je odbor CHMP menil, da je za indikacijo preeklampsije nikardipin primeren kot zdravljenje druge izbire. Strinjal se je tudi z indikacijo hude preeklampsije, kadar drugi intravenski antihipertenzivi niso priporočljivi ali so kontraindicirani.

Na podlagi razpoložljivih dokazov in trenutnega medicinskega znanja o uporabi intravenskega nikardipina ter upoštevajoč morebitno resne neželene učinke, povezane z uporabo nikardipina, je odbor CHMP menil, da je razmerje med tveganji in koristmi i.v. nikardipina negativno pri nekaterih indikacijah, saj so podatki o učinkovitosti izjemno omejeni.

Pri uporabi nikardipina pri bolnikih s popuščanjem levega prekata in bolnikih s sumom na koronarno bolezen so prisotni varnostni zadržki, zato se nikardipin ne sme več uporabljati pri akutni hudi hipertenziji s sočasno dekompenzacijo levega prekata ter pljučnim edemom. Odbor CHMP je menil, da uporaba intravenskega nikardipina pri indikaciji hipertenzije ni več ustrezna v okviru trenutne kirurške in anestetične prakse. Zaradi omejenih podatkov o učinkovitosti in splošnega varnostnega profila je odbor CHMP menil, da je treba indikacije hipertenzije umakniti iz informacij o zdravilu.

Odbor CHMP je pregledal široko indikacijo hipertenzije v perioperativnem obdobju, ki vključuje predoperacijsko fazo, čas med kirurškim posegom in pooperacijsko obdobje. Zaključil je, da razpoložljivi podatki podpirajo samo uporabo nikardipina pri indikaciji pooperacijske hipertenzije.

Odbor CHMP je prav tako temeljito pregledal poglavje o odmerjanju v informacijah o zdravilu, vključno z uskladitvijo priporočil za posebne skupine bolnikov skladno s trenutnim znanjem o uporabi intravenskega nikardipina. Ko je pregledal razpoložljive varnostne podatke, je opazil, da so najpogostejši neželeni učinki in neželeni učinki, ki najpogosteje povzročijo prekinitev jemanja zdravila,

kardiovaskularni učinki ter učinki na živčevje, povezani s pričakovanimi vazodilatacijskimi učinki zdravila, predvsem glavobol, hipotenzija, vročinski oblivi, edem in tahikardija. Pojavlja se tudi gastrointestinalna intoleranca, kot je navzea (siljenje na bruhanje). Ti neželeni učinki so skladni z drugimi dihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov in se niso obravnavali kot negativen vpliv na razmerje med tveganji in koristmi intravenskega nikardipina. Poleg tega so bili izpostavljeni pomembni pomisleki glede uporabe i.v. nikardipina z injiciranjem bolusnega odmerka ali direktnim intravenskim dajanjem, saj obstaja morebitno povečano tveganje iatrogene hipotenzije, predvsem pri preeklampsiji. Glede na značaj populacije bolnikov in morebitne urgentne okoliščine, v katerih se uporablja i.v. nikardipin, niso ugotovili nobenih primernih ukrepov za zmanjševanje tveganja, ki bi lahko zmanjšali povezana tveganja. Odbor CHMP je zato sklenil, da se sme intravenski nikardipin zaradi zgoraj navedenih varnostnih težav uporabljati samo kot neprekinjeno infundiranje in ne z dajanjem bolusnega odmerka.

Splošni zaključek ter razmerje med tveganji in koristmi

Odbor je posledično zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi intravenskih zdravil, ki vsebujejo nikardipin, še naprej pozitivno, če se upoštevajo omejitve, opozorila in druge spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke, vključno z odzivi, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, objavljenimi študijami in podatki iz obdobja trženja.
- Odbor je menil, da razpoložljivi podatki o učinkovitosti podpirajo uporabo intravenskega nikardipina pri zdravljenju akutne, smrtno nevarne hipertenzije in pooperacijske hipertenzije.
- Odbor je menil, da zaradi ugotovljenih resnih omejitev podatkov o učinkovitosti in splošnega varnostnega profila nikardipina koristi niso več večje od tveganj pri nekaterih indikacijah, zato je te treba odstraniti.
- Odbor je menil, da je treba posodobiti informacije o zdravilu, vključno s terapevtskimi indikacijami, in zaradi varnostnih zadržkov priporočiti, naj se nikardipin uporablja samo z neprekinjenim infundiranjem in ne z dajanjem bolusnega odmerka.

Odbor je posledično zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi intravenskih zdravil, ki vsebujejo nikardipin, še naprej pozitivno pri normalnih pogojih uporabe, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.