

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av nikardipin-innehållande produkter för intravenös användning (se bilaga I)

Nikardipin är en kalciumkanalblockerare av dihydropyridintyp som utövar sin främsta effekt via perifer vasodilatation i kärlens glatta muskulatur snarare än hjärtmuskeln. Efter inlämnandet av en ansökan om godkännande för försäljning enligt det decentraliserade förfarandet för en generisk nikardipin-innehållande produkt för intravenös användning (10 mg/10 ml injektionsvätska, lösning) och bedömningen av ansökningshandlingarna fann referensmedlemsstaten Storbritannien att de inlämnade kliniska uppgifterna inte var tillräckliga för att bestämma effekten, säkerheten och det övergripande nytta-riskförhållandet för intravenöst nikardipin vid de föreslagna indikationerna. Ingen bioekvivalens krävs för intravenösa generiska produkter och sådana uppgifter lämnades därför inte in. Dessutom identifierade referensmedlemsstaten även betydande avvikelser mellan den inlämnade informationen och informationen om dosering och säkerhet i den föreslagna produktresumén.

Referensmedlemsstaten beslutade därför att tillfälligt avbryta det decentraliserade förfarandet dag 210 för att inleda ett förfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/82/EG, och bad kommittén för humanläkemedel (CHMP) att granska nytta-riskförhållandet för alla intravenösa nikardipin-innehållande produkter för intravenös användning och klargöra uppgifterna till stöd för godkännandet av dessa produkter. Mot bakgrund av de identifierade avvikelserna i den nationellt godkända produktinformationen fann CHMP att det även var ett samhällsintresse att produktinformationen harmoniseras inom EU.

CHMP beaktade alla tillgängliga data i sin bedömning, däribland publicerade studier, granskningar av artiklar och riktlinjer, expertutlåtanden, användarundersökningar, nationella riktlinjer liksom säkerhetsuppgifter från databaser efter godkännande för försäljning och över innehavare av godkännande för försäljning.

CHMP ansåg att det totalt sett finns tillräckliga belägg för säkerheten och effekten av nikardipin-innehållande läkemedel för intravenös användning vid behandling av postoperativ hypertoni och behandling av akut livshotande hypertoni i specifika situationer, med lämplig intervention och övervakning av specialist och vid användning av specialister. Utifrån den inlämnade informationen, beläggen för utbredd användning, uttalandena från experter och bristen på nya säkerhetssignaler i denna patientpopulation fann CHMP att det finns en roll för intravenöst nikardipin vid aortadissektion. Men i linje med de tillgängliga beläggen rekommenderade CHMP den kliniska användningen som en andra linjens behandling när behandling med kortverkande betablockerare inte är lämpligt, eller i kombination med en betablockerare när betablockad ensamt inte är effektivt. Intravenöst nikardipin kan också fortsätta användas vid malign arteriell hypertoni/hypertensiv encefalopati; men på grund av risken för intrakraniell tryckökning rekommenderade CHMP tillägget av en varning om denna risk. Vad gäller behandlingen av allvarlig hypertoni vid graviditet beaktade CHMP de begränsade studieuppgifterna, bristen på långsiktiga studieuppgifter om morbiditet och mortalitet och rekommendationerna i aktuella riktlinjer. Trots dess användning som en första linjens behandling i vissa medlemsstater fann CHMP att en andra linjens indikation vore lämplig för intravenöst nikardipin för pre-eklampsi och enades om en indikation vid svår pre-eklampsi, när andra intravenösa blodtryckssänkande medel inte rekommenderas eller är kontraindicerade.

Med tanke på de tillgängliga beläggen och aktuell medicinsk kunskap om användningen av intravenöst nikardipin, liksom de potentiellt allvarliga biverkningarna i samband med användningen av nikardipin, ansåg CHMP att nytta-riskförhållande för intravenöst nikardipin är negativt vid vissa indikationer till följd av allvarliga begränsningar av effektuppgifterna.

Det finns säkerhetsproblem i samband med användningen av nikardipin hos patienter med vänsterkammarsvikt liksom hos patienter med misstänkt kranskärslssjukdom, och nikardipin bör därför inte längre användas för akut allvarlig hypertoni med åtföljande dekomensation i vänster kammare och pulmonellt ödem. Vad gäller hypotoni ansåg CHMP att användningen av intravenöst nikardipin för denna indikation inte längre är av betydelse inom aktuell kirurgisk och anestetisk praxis. Med tanke på de begränsade säkerhetsuppgifterna och den övergripande säkerhetsprofilen fann CHMP därför att indikationerna vid hypotoni bör avlägnas från produktinformationen.

CHMP granskade den breda indikationen för hypertoni under det perioperativa förloppet, i vilken den preoperativa fasen ingår, liksom under själva operationen och det postoperativa förloppet. CHMP fann att data endast finns till stöd för användningen av nikardipin vid indikationen postoperativ hypertoni.

CHMP utförde dessutom viktiga revideringar av doseringsavsnittet i produktinformationen, såsom att anpassa rekommendationerna hos särskilda populationer till den aktuella kunskapen om användningen

av intravenöst nikardipin. Efter att ha granskat de tillgängliga säkerhetsuppgifterna noterade CHMP att de vanligaste biverkningarna och de som oftast leder till att läkemedlet sätts ut är effekter på det kardiovaskulära systemet och nervsystemet förknippade med läkemedlets förväntade kärlvidgande effekter, framför allt huvudvärk, hypotoni, blodvällning, ödem och takykardi. Gastrointestinal intolerans såsom illamående förekommer även. Dessa biverkningar överensstämmer med andra dihydropyridin-kalciumkanalblockerare och ansågs inte negativt påverka nytta-riskförhållande för intravenöst nikardipin. Dessutom väcktes betydande farhågor över administreringen av intravenöst nikardipin genom injektion av bolusdoser eller direkt intravenös administrering på grund av en högre potentiell risk för iatrogen hypotoni, särskilt vid pre-eklampsi. Inga lämpliga riskminimeringsåtgärder identifierades som kunde minska de förknippade riskerna, med tanke på typen av patientpopulation och den eventuella akutmiljö där intravenöst nikardipin används. CHMP drog därför slutsatsen att nikardipin för intravenös användning endast bör administreras genom kontinuerlig infusion och inte med hjälp av bolusdos på grund av ovanstående säkerhetsproblem.

Övergripande slutsats och nytta-riskförhållande

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för intravenöst nikardipin-innehållande läkemedel är fortsatt positivt, med beaktande av begränsningarna, varningarna och andra ändringar i produktinformationen.

Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén har granskat alla tillgängliga data, däribland inlämnade svar från innehavarna av godkännande för försäljning, publicerade studier och data efter godkännandet för försäljning;
- Kommittén fann att de tillgängliga effektuppgifterna stödjer användningen av nikardipin för intravenös användning vid behandlingen av akut livshotande hypertoni och postoperativ hypertoni;
- Med tanke på de fastställda allvarliga begränsningarna av effektuppgifterna och nikardipins övergripande säkerhetsprofil, fann kommittén att nyttan inte längre anses väga tyngre än riskerna för vissa indikationer, som därför bör avlägsnas;
- Kommittén fann att produktinformationen bör aktualiseras, inräknat behandlingsindikationerna, och rekommenderade att nikardipin endast bör administreras genom kontinuerlig infusion och inte med hjälp av bolusdos, på grund av säkerhetsproblem.

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för nikardipin-innehållande läkemedel för intravenös användning är fortsatt positivt under normala användningsförhållanden, förutsatt att de avtalade ändringarna införs i produktinformationen.