

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешението за употреба**

## Научни заключения

### Цялостно обобщение на научната оценка на **Ikorel** и свързаните с него имена и **Dancor** и свързаните с него имена (вж. Приложение I)

Никорандил представлява вазодилаторно средство, използвано за лечение на стенокардия. Никорандил осигурява двоен начин на действие, водейки до релаксация на съдовия гладък мускул. Действието, изразяващо се в отваряне на калиевите канали, осигурява артериална вазодилатация, като по този начин се намалява следнатоварването, докато нитратният компонент стимулира венозната релаксация и намаляването на преднатоварването. Никорандил има директен ефект върху коронарните артерии, без да води до феномен на открадването. Цялостното действие подобрява притока на кръв към постстенотичните области и кислородния баланс в миокарда. Лекарствените продукти **Ikorel** и **Dancor** са регистрирани и се предлагат в следните държави членки на ЕС: Австрия, Дания, Франция, Ирландия, Нидерландия, Португалия и Великобритания. Налични са в ЕС и под други търговски имена: **Adancor**, **Angicor** и **Nicorandil Zentiva**. Никорандил е синтезиран и разработен от **Chugai Pharmaceutical Co., Ltd** през 1975 г. като продукт, осигуряващ коронарна вазодилатация.

Поради различните решения, взети на национално ниво от държавите членки (ДЧ) относно разрешаването за употреба на **Ikorel** и свързаните с него имена и на **Dancor** и свързаните с него имена, тези продукти са включени в списъка за хармонизация на кратката характеристика на продукта (КХП) по искане на Координационната група за взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh). Европейската комисия уведомява секретариата на Европейската агенция по лекарствата/Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (ЕМА/СНМР) за официално отнасяне по член 30 от Директива 2001/83/ЕО с цел отстраняване на различията в одобрената на национално ниво продуктова информация (ПИ) за горепосочените продукти, като по този начин те се хармонизират в целия ЕС.

Проведени са срещи преди отнасянето между ЕМА и притежателите на разрешения за употреба (ПРУ). СНМР отправя списък с въпроси до ПРУ, посочвайки точките от КХП, където съществуват различия. Няколко точки от кратките характеристики на продуктите са оценени и преформулирани. По-долу са обобщени основните положения, обсъдени с цел хармонизация на различните точки от КХП.

### **Точка 4.1 - Терапевтични показания**

#### *i. Стенокардия*

Никорандил има двойно фармакологично действие — активиране на АТФ-чувствителните, ректифициращи навътре калиеви канали и (подобно на нитроглицерин) увеличено производство на азотен оксид. Сумарният ефект е намаляване на камерното преднатоварване и следнатоварване.

Ефикасността в клиничната програма се базира на измерването на процентите на действие срещу пристъпи на стенокардия при изследвания с физическо натоварване. Основният обективен критерий за ефикасност е капацитетът при физическо натоварване, докладван посредством време до възникване на стенокардия, общата продължителност на физическото натоварване и времето до депресия на ST сегмента с 1 mm. Счита се, че в допълнение към антистенокардните свойства, никорандил има кардиопротективни свойства.

Няколко клинични проучвания<sup>1,2,3,4</sup> при пациенти със стенокардия показват, че лечението с никорандил 10 и 20 mg два пъти дневно удължава времето до възникване на исхемия при физическо натоварване и общата продължителност на физическо натоварване.

---

<sup>1</sup> Hughes LO, Rose EL, Lahiri A, et al. Comparison of nicorandil and atenolol in stable angina pectoris. Am J Cardiol. 1990; 66(7):679-82.

Антиишемичното действие на никорандил изглежда е сравнимо с това на дилтиазем, нифедипин, нитратите и пропранолол.

Полуживотът от 6 до 8 часа позволява приложение на дозата два пъти дневно, като общите дневни дози между 10 и 40 mg са ефективни при пациенти с хронична стабилна стенокардия.

Като цяло никорандил показва умерена ефикасност при подобряване на капацитета за физическо натоварване в сравнение с плацебо и изглежда е сравним с другите антистенокардни терапии.

Актуалните насоки на Европейското дружество по кардиология (ESC) за лечението на стабилна стенокардия<sup>5</sup> от 2013 г. дават следните препоръки за употребата на никорандил при фармакологична терапия за подобряване на симптомите и/или намаляване на исхемията при пациенти със стабилна стенокардия:

- При непоносимост към бета-блокери или слаба ефикасност направете опит за монотерапия с блокери на калциевите канали (CCB): използвайте дългодействащ нитрат или никорандил (клас I, доказателствено ниво C).
- Ако монотерапията с CCB или комбинираната терапия (CCB с бета блокер) е неуспешна, заместете CCB с дългодействащ нитрат или никорандил. Трябва да се внимава, за да се избегне непоносимостта към нитрати (клас IIb, доказателствено ниво C).

Предвид гореизложеното становището на СНМР е, че при симптоматична стабилна стенокардия никорандил трябва да се обмисли като лечение от втора линия. Предложените показания трябва да се ревизират както следва:

*<Свободно избрано име> е показан при възрастни пациенти за симптоматично лечение на стабилна стенокардия, която не се контролира в достатъчна степен, или при възрастни пациенти с противопоказание или непоносимост към антистенокардни терапии от първа линия (като бета-блокери и/или калциеви антагонисти).*

#### *ii. Превенция на сърдечносъдови събития при пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето (CHD)*

Ефикасността на никорандил по отношение на сърдечносъдовия риск при пациенти със стабилна стенокардия се основава предимно на основното проучване IONA<sup>6</sup> и на поддържащото проучване Nishimura<sup>7</sup> (2009), което включва прекалено малък брой пациенти, за да се оцени по подходящ начин ефикасността по отношение на крайните точки заболяемост и смъртност. Другите проучвания не включват пациенти със стабилна стенокардия и по тази причина не са от значение за оценката на неговата ефикасност при лечение на стенокардия.

IONA е единственото проучване, което показва полезен ефект на никорандил, свързан със стандартната антистенокардна терапия, върху превенцията на сърдечносъдови събития при пациенти със стабилна стенокардия. Въпреки това първичната крайна точка е неубедителна, тъй като включва критерия „намаляване на хоспитализацията“, което е субективен критерий за превенция на сърдечносъдови събития при пациенти с коронарна болест на сърцето (CHD),

---

<sup>2</sup> Meeter K, Kelder JC, Tijssen JG, et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20(Suppl 3):S59-66.

<sup>3</sup> Guermontprez JL, Blin P, Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. Eur Heart J. 1993;14 Suppl B: 30-4.

<sup>4</sup> Ulvenstam G, Diderholm E, Frithz G, et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20(Suppl 3): S67-73.

<sup>5</sup> ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease European Heart Journal (2013) 34, 2949–3003

<sup>6</sup> The IONA Study group: Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in angina (IONA) randomized trial. Lancet 2002; 359: 1269-1275

<sup>7</sup> Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, et al. Oral nicorandil to reduce cardiac death after coronary revascularization in hemodialysis patients: a randomized trial. Am J Kidney Dis. 2009 Aug;54(2): 307-17

страдащи от стенокардия. В допълнение комбинацията от 3-те хетерогенни критерия на тази първична крайна точка — сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт (МИ) и хоспитализация, се обуславя предимно от намаляването на хоспитализацията и е с минимално значение ( $p=0,014$ ). Освен това вторичната крайна точка, комбинация от сърдечносъдова смърт и МИ, не достига статистическо

значение и по този начин потвърждава неубедителността и липсата на значение на първичната крайна точка. В допълнение това проучване се ограничава от включената популация с ниска реваскуларизация.

Проучването IONA е проведено по време, когато стандартната грижа за лекувания пациент с CHD се различава от съвременната по отношение на реваскуларизация, антистенокардни стратегии и др., и не позволява да се направи заключение относно превенцията на сърдечносъдови събития при пациент с CHD, страдащ от стенокардия.

Възможно е наличните данни относно превенцията на сърдечносъдови събития да укажат благоприятен ефект на никорандил при намаляване на сърдечносъдовия риск основно чрез намаляване на хоспитализацията. Въпреки това голямата несигурност относно този превантивен ефект не позволява да се направи препоръка и не подкрепя такова показание. В допълнение нежеланите събития, наблюдавани в постмаркетинговия опит, надвишават минималната полза при превенция на сърдечносъдови събития при пациенти със стабилна стенокардия. Поради това становището на CHMP е, че това показание не се подкрепя поради липса на подходящи данни.

Въпреки че проучването IONA не предоставя достатъчна подкрепа за показанието превенция, съвкупността от данните, включително от IONA, осигурява убедителна подкрепа за новото симптоматично показание, предложено по-горе.

Поради това становището на CHMP е, че показанието превенция на сърдечносъдови събития вече не се подкрепя.

#### **Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение**

Повечето проучвания са проведени с използване на доза 10 mg два пъти дневно и след това доза 20 mg два пъти дневно. По тази причина крайните точки се анализират за дозировката 20 mg два пъти дневно.

Едно проучване, проведено от Meany и колектив<sup>8</sup> (1989 г.) с 46 пациенти, сравнява никорандил 10 mg два пъти дневно и 20 mg два пъти дневно спрямо плацебо. В това проучване никорандил 10 mg два пъти дневно е ефективен колкото 20 mg два пъти дневно за увеличаване на времето до възникване на стенокардия и за намаляване на времето до 1-mm ST депресия. Никорандил 20 mg е по-ефективен при намаляване на систоличното кръвно налягане (СКН) в покой и при повишаване на общото физическо натоварване (55% в сравнение с 94%). Предвид ниския брой пациенти, включени в това проучване, не е възможно да се направи заключение относно ефикасността на дозата 10 mg два пъти дневно в сравнение с дозата 20 mg два пъти дневно.

Въпреки това определеният важен риск от разязвяване (стомашно-чревно (СЧ), кожно, мукозно, генитално и очно) и перфорации, фистула и абсцес е признат и се следи от 1997 г. Изглежда повечето случаи, с изключение на СЧ разязвяванията, се съобщават при по-високата доза от 20 mg/ден. При доза 40 mg дневно възниква силно повишение на нежеланите събития като СЧ разязвяване, кожно разязвяване, СЧ кръвоизлив. Не е наличен броят на пациентите, лекувани с всяка доза никорандил. По тази причина е неизвестно дали намаляването на дозата позволява намаляване на разязвяването, без да се стига до липса на ефикасност.

---

Meany TB, Richardson P, Camm AJ, et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol. 1989;63(21):66J-70J.

В заключение, изглежда, че дозата 20 mg два пъти дневно повишава риска от разязвяване и не гарантира безопасна употреба за симптоматично лечение. Следователно, тъй като нито едно от извършените проучвания не показва ефикасност в дози по-ниски от 20 mg два пъти дневно и тъй като токсичността е дозозависима и възниква при доза 20 mg два пъти дневно, по причини за безопасност показанието трябва да се ограничи до лечение от втора линия, съгласно препоръчаното в точка 4.1.

Рискът от разязвявания е установен предимно въз основа на съобщенията за безопасността, получени във връзка с предлагания продукт. В предходния Периодичен актуализиран доклад за безопасност за никорандил (отчетен период 01 март 2010 г. — 28 февруари 2013 г.) броят на събитията е представен за всяка от различните дневни дози.

В контекста на разязвяването, ранното диагностициране на разязвяванията и спирането на никорандил изглежда е най-подходящата мярка, която води до излекуване и бързо възстановяване. Предвид настоящите знания ранното диагностициране и определянето на лечението с никорандил като възможна причина за възникването на разязвяване са най-добрият начин за превенция на по-тежки разязвявания и гарантиране на възстановяването. Информирането/обучението, за да се придобият знания, които позволяват това диагностициране, представлява най-добрата мярка за минимизиране на риска, определена до момента.

Етапът на ретроспективна оценка като част от плана за лекарствена безопасност е предварително изискване за цялостно разбиране на факторите, водещи до развитието на разязвявания.

В допълнение ПРУ вече са планирали PASS, ретроспективно проучване, базирано на пациентската кохорта. Целите са да се измерят процентите на разязвяване при пациенти, лекувани с никорандил (включително, но без да се ограничава до разязвяване на стомашно-чревни, кожни, очни, мукозни, анални области, само на едно или на множество места), както и последващата ерозия, перфорация, кръвоизлив, формиране на абсцеси, фистули и забавено излекуване на рани в реална среда, наред с определяне на високорискови подгрупи, други рискови фактори и оценка на ефекта на дозата и времето.

Резултатите от PASS се очакват през първото тримесечие на 2015 г. Междувременно CHMP приема, че в контекста на разязвяването ранното диагностициране на разязвяванията и спирането на никорандил изглежда е най-адекватната мярка, която води до излекуване и бързо възстановяване.

Съгласно плана за управление на риска, оценен отделно в процедура по разделяне на работата<sup>9</sup>, вече се планира ДНРС, което набляга на риска от разязвяване, и ще се разпространи във всички държави членки. CHMP счита, че ДНРС трябва също така да информира за основните промени в продуктовата информация след края на настоящата процедура по хармонизация. Това трябва да се реши на национално ниво от всеки компетентен орган, ако се сметне за необходимо. С цел последователност ПРУ трябва да осигурят ДНРС, ако се изисква от националния орган. ПРУ трябва да оценят въздействието на това ДНРС, след като бъде изпратено.

CHMP отбелязва, че дневната доза при пациенти от азиатски произход е под определената за пациенти от европейски произход. Европейските и азиатските планове за разработване са изготвени независимо при двете различни популации.

Съгласно определеното в актуалните насоки на ICH относно „Етническите фактори при приемането на чуждестранни клинични данни“ от 1998 г., оценката на фармакокинетиката и фармакодинамиката и тяхната сравнимост при трите основни расови групи от най-голямо значение за регионите на ICH (азиатци, чернокожи, европеидни) е от критично значение за регистрацията на лекарствата в регионите на ICH.

<sup>9</sup> Procedure UK/H/xxx/WS147 due for finalisation at the end of May 2015 the earliest.

Никорандил в доза пет (5) милиграма два пъти дневно не показва никакво обективно подобрене на резултатите за физическо натоварване в сравнение с плацебо. Статистически значимото превъзходство на еднократна доза 5 mg в сравнение с плацебо не се счита за значимо доказателство за ефикасност след многократни дози, тъй като тя се прилага само при остри състояния, а това не е целта на проучването. Това се различава от режима на дозиране в Япония, където 5 mg два пъти дневно е препоръчителната начална доза.

Въпреки че дозата от 5 mg е активна при японските пациенти, е показано, че тя индуцира умерени хемодинамични промени. В допълнение освен възможната разлика в отговора между пациентите от европейден и японски произход (що се отнася до теглото), повечето проучвания, с оглед на които е определена дозата 5 mg два пъти дневно, се провеждат съгласно немаскирани, неконтролирани протоколи. Освен това японските проучвания с двойно сляп, рандомизиран, контролиран дизайн, използват по-високи еднократни дози, т.е. 10 или 30 mg никорандил.

Следователно, дозите от 10 и 20 mg два пъти дневно изглежда дават най-добрия баланс между ефикасност и клинична приемливост. Поради това тези дози се използват във всички основни контролирани изпитвания. По принцип може да се посочи, че лечението трябва да се провежда с най-ниската ефективна доза.

Поради това дневната доза от 20 mg не може да се генерализира. Дневната доза при пациенти от азиатски произход не може да се екстраполира към пациентите от европейски произход. Това се приема от CHMP.

### **Специални популации**

#### *Пациенти с коронарна болест на сърцето (CHD)*

Няма предложена препоръка за дозата за превенция на събития на CHD и продуктовата информация съответно е адаптирана. Препоръката за дозата за превенция на събития на CHD при пациенти със стабилна стенокардия е изтрита от КХП.

#### *Педиатрични пациенти*

Съгласно Ръководството относно КХП (от септември 2009 г.), наличната информация относно педиатричните пациенти трябва да се обобщи с използване на няколко стандартни изречения в точка 4.2. Относно педиатричната популация се препоръчва следната фраза:

*<Свободно избрано име> не се препоръчва при педиатрични пациенти, тъй като неговата безопасност и ефикасност не са установени при тази група пациенти.*

### **Начин на приложение**

Тази точка е пояснена чрез указание, че таблетките не трябва да се изваждат от блистерната лента до прием (с препратки към точки 4.4 и 6.4), тъй като се влияят от влажността, и чрез посочване, че приемът с храна не оказва ефект.

### **Точка 4.3 – Противопоказания**

Няма големи разлики между съществуващите формулировки в различните КХП. Въпреки това в тази точка са добавени две противопоказания, свързани с риска от остра форма на белодробен оток и хиповолемия.

### **Точка 4.4 – Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Първоначално като противопоказание е добавена липсата на глюкоза-6-фосфат-дехидрогеназа. Това обаче се основава на ограничените доказателства от литературата<sup>10</sup> (Ekanayaka, 2014).

Възможно е част от действието на никорандил да се осъществява чрез нитратната група, което изглежда стимулира метемоглобинемия чрез процес на окисляване. Въпреки това становището на СНМР е, че нивото на окислителния процес може да не е клинично значимо, тъй като при употреба на никорандил е съобщен само един случай на метемоглобинемия. Поради това противопоказанието не се счита за оправдано, но СНМР моли да се включи предупреждение. То следва да посочва, че никорандил трябва да се използва внимателно при пациенти с дефицит на глюкоза-6-фосфат-дехидрогеназа, тъй като това може да доведе до метемоглобинемия, въз основа на теоретичния механизъм на стимулиране на този процес чрез метаболизъм на органични нитрати, водещ до образуването на нитрити.

В допълнение две проучвания на хемодинамиката (SG 002 и EMD 034) проучват хемодинамичните ефекти на еднократни перорални дози никорандил (40 mg, 60 mg, 80 mg) при общо 21 пациенти, подлежащи на фармакодинамична оценка, с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по N.Y.H.A.). Проучване SG 002 е немаскирано, неконтролирано проучване и проучване EMD 034 е двойно-сляпо, рандомизирано, кръстосано проучване. Резултатите за хемодинамиката водят до заключението, че никорандил осигурява полезен ефект при оценените пациенти със застойна сърдечна недостатъчност (CHF) чрез упражняване на разтоварващ ефект и подобряване на изпомпващата функция на сърцето.

Намаляването на преднатоварването е пропорционално по-важно от намаляването на следнатоварването. Ефектът върху венозния капацитет е по-малък, отколкото при нитратите. Наблюдавана е постурална хипотония, независимо дали дозата е 40, или 60 mg, но само след първото приложение.

Въпреки това няма налични данни относно ефикасността на многократното перорално приложение на никорандил при пациенти със сърдечна недостатъчност от класове III-IV по NYHA.

Липсват клинични данни относно безопасността на приложението на никорандил при сърдечна недостатъчност от класове III-IV по NYHA. Поради това СНМР моли ПРУ да включат изречение, посочващо, че никорандил трябва да се използва внимателно при такава популация.

### **Точка 4.5 - Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Никорандил може да индуцира хиперкалиемия. При приложението на НСПВС хиперкалиемията не възниква често. По-вероятно е тя да възникне при пациенти със специфични рискови фактори, като пациенти, приемащи калиеви добавки или щадящи калия диуретици.

Поради това едновременното приложение на никорандил с НСПВС може да повиши риска от хиперкалиемия, което се дължи на комбинираното действие.

---

<sup>10</sup> Ekanayaka RA. A case of pseudocyanosis. Case Rep. BMJ, 2014, Mar 10.

Никорандил може също така да индуцира стомашно-чревно разязвяване, перфорация и кръвоизлив. Поради това едновременното приложение на никорандил с НСПВС може да повиши риска от перфорация и кръвоизлив, което се дължи на комбинираното действие. НСПВС могат да причинят клинично значимо увреждане на стомашно-чревния тракт, повишавайки честотата на кървене в горната част на стомашно-чревния тракт, и перфорация, въпреки че сериозните усложнения и смъртта са сравнително нечести. Също така те се свързват с увреждания в периферната част на тънките черва и дебелото черво.

Поради това СНМР препоръчва изречение относно взаимодействието с НСПВС в тази точка от КХП, като се направи и препратка към точка 4.4.

*При пациенти, които приемат едновременно НСПВС, включително ацетилсалицилова киселина, както за превенция на сърдечносъдови събития, така и в дози с противовъзпалителен ефект, съществува повишен риск за тежки усложнения като стомашно-чревно разязвяване, перфорация и кръвоизлив (вж. точка 4.4).*

*Препоръчва се внимание при употреба на никорандил в комбинация с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий (вж. точки 4.4 и 4.8).*

СНМР също така препоръчва в КХП да се включи информацията относно липсата на фармакодинамично взаимодействие между никорандил и аценокумарол, с препратка към точка 4.4, за да се информират лекарите за риска от разязвявания и свързано кървене.

### **Точка 5.1 - Фармакодинамични свойства**

Тази точка от КХП е хармонизирана, за да се включи съответната налична информация.

Механизмът на действие на никорандил като никотинамидов естер е пояснен и формулировката е хармонизирана.

Никорандил представлява вазодилаторно средство с двоен механизъм на действие, което води до релаксация на гладките тонични мускули на съдовете, както във венозната, така и в артериалната им част. Притежава действие, изразяващо се в отваряне на калиевите канали. Тази активация на калиевите канали индуцира хиперполяризация на съдовите клетъчни мембрани с релаксантен ефект върху артериалните мускули, като по този начин води до разширяване на артериите и намаляване на следнатоварването. В допълнение активацията на калиевите канали води до кардиопротективни ефекти, имитирайки исхемично прекондициониране.

Поради нитратната група никорандил отпуска и съдовия гладък мускул, по-конкретно във венозната система, чрез повишаване на вътреклетъчния цикличен гуанозин монофосфат (GMP). Това води до увеличаване на сборния капацитет на съдовете с намаляване на преднатоварването.

Показано е, че никорандил упражнява директен ефект върху коронарните артерии, както върху нормалните, така и върху стенотичните сегменти, без да води до феномен на открадването. Освен това намаляването на крайното диастолично налягане и напрежението върху стените намалява извънсъдовия компонент на съдовото съпротивление. В крайна сметка това води до по-добър кислороден баланс в миокарда и по-добър приток на кръв в постстенотичните области на миокарда.

Освен това никорандил демонстрира спазмолитично действие в *in vitro* и *in vivo* проучвания и реверсира коронарния спазъм, индуциран от метахолин или норадреналин.

Никорандил не оказва директен ефект върху миокардната контрактилност.

Резултатите от проучване IONA са обобщени при спазване на еднаква формулировка за двете групи продукти. В обобщение, проучване IONA е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 5 126 пациенти на възраст над 45 години с хронична стабилна стенокардия, лекувани със стандартни антистенокардни терапии и във висок риск от сърдечносъдови



събития, дефинирано като предходен миокарден инфаркт или байпас на коронарна артерия, или коронарна артериална болест, потвърдена чрез ангиография или положително изследване за физическо натоварване през предходните две години. В допълнение важи и едно от следните: левокамерна хипертрофия върху ЕКГ, левокамерна фракция на изтласкване  $\leq 45\%$  или краен диастолен размер  $> 55$  mm, възраст  $\geq 65$  години, диабет, хипертония, периферно съдово заболяване или сърдечносъдово заболяване.

#### **Точка 5.2 - Фармакокинетични свойства**

Тази точка от КХП е хармонизирана, за да се поясни и хармонизира съответната налична информация.

#### **Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност**

Тази точка от КХП е хармонизирана, за да се включи съответната налична информация. Пояснени са увреждането на фертилитета и ембриотоксичността, както и пери- и постнаталната токсичност.

#### **Етикет**

По време на процедурата е разгледан етикетът. Не са направени промени.

#### **Листовка**

В следствие от всички промени в КХП са направени и изменения в листовката. Окончателната формулировка на листовката е одобрена от СНМР.

### **Основания за изменението на условията на разрешенията за употреба**

В заключение, въз основа на оценката на предложенията и отговорите на ПРУ и след обсъжданията на Комитета, СМР приема хармонизирани набори от документи с продуктова информация относно Ikorel и свързаните с него имена и Dancoг и свързаните с него имена.

Като се има предвид, че

- обхватът на процедурата по сезиране е хармонизиране на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката;
- кратката характеристика на продукта, етикетът и листовката, предложени от притежателите на разрешения за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в Комитета;

становището на СМР е, че съотношението полза/риск на Ikorel и свързаните с него имена и Dancoг и свързаните с него имена се счита за благоприятно. СМР приема положително становище, препоръчващо изменение на условията на разрешенията за употреба, като с тази цел в Приложение III от становището на СМР за Ikorel и свързаните с него имена и Dancoг и свързаните с него имена са поместени кратката характеристика на продукта, етикета и листовката (вж. Приложение I).