

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Ikorel a souvisejících názvů a přípravku Dancor a souvisejících názvů (viz příloha I)

Nikorandil je vazodilatans používané k léčbě anginy pectoris. Nikorandil působí dvojnásobem a navozuje relaxaci hladké svaloviny cév. Otvírání draslíkových kanálů navozuje vazodilataci tepen, čímž dochází ke snížení dotížení, zatímco nitrátová složka přípravku podporuje žilní relaxaci a snižuje předtížení. Nikorandil má přímý účinek na koronární tepny, aniž by způsoboval „zlodějský“ efekt. Celkové působení zlepšuje průtok krve v oblastech za stenózou i kyslíkovou rovnováhu v myokardu. Léčivé přípravky Ikorel a Dancor jsou registrovány a dodávány na trh v těchto členských státech EU: Dánsku, Francii, Irsku, Nizozemsku, Portugalsku, Rakousku a Spojeném království. Tyto přípravky jsou v EU dostupné i pod jinými obchodními názvy: Adancor, Angiocor a Nicorandil Zentiva. Nikorandil byl syntetizován a vyvinut společností Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. v roce 1975 jako přípravek navozující vazodilataci koronárních tepen.

Vzhledem k odlišným vnitrostátním rozhodnutím přijatým v členských státech ohledně registrace přípravku Ikorel a souvisejících názvů a přípravku Dancor a souvisejících názvů byly tyto přípravky na žádost koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) zařazeny na seznam přípravků určených ke sjednocení souhrnu údajů o přípravku. Evropská komise oznámila sekretariátu Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) / Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) oficiální předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit u výše uvedených přípravků rozdíly mezi informacemi o přípravku schválenými na vnitrostátní úrovni a sjednotit je tak v celé EU.

Před vlastním přezkoumáním proběhly předběžné schůzky agentury EMA s držiteli rozhodnutí o registraci. Výbor CHMP zaslal držitelům rozhodnutí o registraci seznam otázek, které se zaměřily na ty body souhrnu údajů o přípravku, kde se vyskytovaly rozdíly. Několik bodů souhrnu údajů o přípravku bylo posouzeno a přeformulováno. Dále jsou shrnuty hlavní body probírané při sjednocování různých bodů souhrnu údajů o přípravku.

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

i) Angina pectoris

Nikorandil má dvojnásobný farmakologický účinek. Aktivuje ATP-senzitivní vnitřní usměrňující draslíkové kanály a (podobně jako nitroglycerin) zvyšuje tvorbu oxidu dusnatého. Konečným účinkem je snížení komorového předtížení a dotížení.

Účinnost v klinickém programu byla založena na měření míry antianginózních účinků při zátěžovém testu. Hlavním objektivním kritériem účinnosti byla zátěžová kapacita udávaná jako čas do nástupu anginy pectoris, celková doba trvání zátěže a čas do deprese ST segmentu o 1 mm. Předpokládá se, že kromě svých antianginózních vlastností má nikorandil i kardioprotektivní vlastnosti.

V několika klinických studiích^{1, 2, 3, 4} u pacientů s anginou pectoris bylo prokázáno, že léčba nikorandilem v dávce 10 a 20 mg dvakrát denně prodlužuje čas do nástupu ischemie během zátěže a celkovou dobu trvání zátěže.

¹ 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.

² 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.

³ Guermonprez 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.

⁴ 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.

Zdá se, že antiischemický účinek nikorandilu je srovnatelný s antiischemickým účinkem diltiazemu, nifedipinu, nitrátů a propranololu.

Poločas 6 až 8 hodin umožňuje dávkování dvakrát denně, přičemž u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris byla účinná celková denní dávka v rozmezí 10 až 40 mg.

Celkově nikorandil vykazuje oproti placebo mírnou účinnost při zvyšování zátěžové kapacity a zdá se, že je srovnatelný s jinými antianginózními léčbami.

Současné pokyny Evropské kardiologické společnosti (ECS) pro léčbu stabilní anginy pectoris⁵ z roku 2013 obsahují ohledně použití nikorandilu v rámci farmakoterapie pro zlepšení symptomů nebo omezení ischemie u pacientů se stabilní anginou pectoris tato doporučení:

- V případě nesnášenlivosti nebo nedostatečné účinnosti betablokátorů zkuste monoterapii blokátory vápníkových kanálů: použijte dlouhodobě působící nitrát nebo nikorandil (třída I, úroveň důkazů C).
- Pokud bude monoterapie blokátory vápníkových kanálů nebo kombinovaná terapie (blokátory vápníkových kanálů společně s betablokátořem) neúspěšná, nahradte blokátory vápníkových kanálů dlouhodobě působícím nitrátem nebo nikorandilem. Bedlivě předcházejte toleranci na nitráty (třída IIb, úroveň důkazů C).

Vzhledem k výše zmíněným skutečnostem dospěl výbor CHMP k názoru, že nikorandil by měl být při léčbě symptomatické stabilní anginy pectoris zvažován jako léčba druhé linie. Navrhovaná indikace by měla být přeformulována takto:

<Smyslený název> je indikován k symptomatické léčbě dospělých pacientů se stabilní anginou pectoris, u nichž není toto onemocnění dostatečně kontrolováno nebo u nichž jsou kontraindikovány antianginózní léčby první linie (např. betablokátoř nebo antagonisté vápníku) nebo kteří tyto léčby nesnáší.

ii) Prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční

Účinnost nikorandilu na kardiovaskulární riziko u pacientů se stabilní anginou pectoris je založena zejména na pivotní studii IONA⁶ a podpůrné studii provedené Nishimurou⁷ (2009), do kterých byl za účelem náležitého hodnocení účinnosti u hodnocených parametrů morbidity a mortality zařazen příliš nízký počet pacientů. Do dalších studií nebyli zařazeni pacienti se stabilní anginou pectoris, a tyto studie proto nejsou z hlediska hodnocení účinnosti při léčbě anginy pectoris relevantní.

Studie IONA je jediná studie, která prokázala příznivý účinek nikorandilu v souvislosti se standardní antianginózní léčbou v rámci prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů se stabilní anginou pectoris. Primární hodnocený parametr je nicméně slabý, protože zahrnuje kritérium „snížení počtu případů hospitalizace“, které je u kardiovaskulární prevence u pacientů s ischemickou chorobou srdeční s anginou pectoris subjektivní. Primární hodnocený parametr složený ze tří heterogenních kritérií – kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a hospitalizace – je navíc ovlivněn zejména snížením počtu případů hospitalizace s hraniční významností ($p = 0,014$). Sekundární hodnocený parametr, složený z kardiovaskulárního úmrtí a infarktu myokardu, navíc nedosáhl

statistické významnosti, což potvrzuje slabost a nevýznamnost primárního hodnoceného parametru. Tato studie je navíc omezena zařazením pacientů s nízkou mírou revaskularizace.

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

⁶ 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

⁷ 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

Studie IONA byla provedena v době, kdy byla standardní péče v rámci léčby pacientů s ischemickou chorobou srdeční odlišná od současné péče z hlediska revaskularizace, antianginózních strategií atd., a neumožňuje vyvodit závěry ohledně prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a anginou pectoris.

Dostupné údaje o kardiovaskulární prevenci mohou naznačovat příznivý účinek nikorandilu při snižování kardiovaskulárního rizika, zejména pokud jde o snížení počtu případů hospitalizace. Výrazná nejistota spojená s tímto preventivním účinkem nicméně neumožňuje poskytnout žádné doporučení a takovou indikaci nelze podpořit. Nežádoucí příhody pozorované v období po uvedení přípravku na trh navíc převyšují okrajový přínos v rámci prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů se stabilní anginou pectoris. Výbor CHMP je proto toho názoru, že tato indikace není z důvodu nedostatku vhodných údajů podložena.

I když studie IONA neposkytuje dostatečnou podporu pro indikaci prevence, celkové množství údajů, včetně ze studie IONA, poskytuje dobrou podporu pro novou symptomatickou indikaci navrženou výše.

Výbor CHMP proto dospěl k názoru, že indikace kardiovaskulární prevence již není podložena.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Většina studií byla provedena s použitím dávky 10 mg dvakrát denně a 20 mg dvakrát denně. Hodnocené parametry byly tedy analyzovány při dávkování 20 mg dvakrát denně.

V jedné studii, kterou provedl Meany a kol.⁸ (1989) u 46 pacientů, byl nikorandil 10 mg dvakrát denně a 20 mg dvakrát denně porovnáván s placebem. V této studii byl nikorandil v dávce 10 mg dvakrát denně při prodlužování doby do nástupu anginy pectoris a při snižování doby do deprese ST segmentu o 1 mm stejně účinný jako nikorandil v dávce 20 mg dvakrát denně. Nikorandil 20 mg byl při snižování systolického krevního tlaku v klidovém stavu a při zvyšování celkové zátěže (55 % oproti 94 %) účinnější. Vzhledem k nízkému počtu pacientů zařazených do této studie není možné vyvodit závěry týkající se účinnosti dávky 10 mg dvakrát denně v porovnání s dávkou 20 mg dvakrát denně.

Od roku 1997 je ale známo a sledováno identifikované riziko vředů (gastrointestinálních, kožních, na sliznici, genitálních a očních) a perforací, píštělí a abscesů. Zdá se, že kromě gastrointestinálních vředů byla většina případů hlášena při dávce vyšší než 20 mg denně. Při dávce 40 mg denně dochází k výraznému zvýšení počtu nežádoucích příhod, např. gastrointestinálních vředů, kožních vředů či gastrointestinálního krvácení. Počet pacientů léčených nikorandilem v přepočtu na dávku není dostupný. Není proto známo, zda by snížení dávky umožnilo redukovat počet vzniklých vředů při zachování účinnosti.

Závěrem lze konstatovat, že dávka 20 mg dvakrát denně zřejmě zvyšuje riziko vzniku vředů a nezaručuje bezpečné použití v rámci symptomatické léčby. Protože tedy žádná z provedených studií neprokázala účinnost při dávkách nižších než 20 mg dvakrát denně a protože toxicita je závislá na dávce a objevuje se při dávce 20 mg dvakrát denně, měla by být indikace z bezpečnostních důvodů omezena na léčbu druhé linie, jak je doporučeno v bodě 4.1.

Riziko vzniku vředů bylo stanoveno zejména na základě bezpečnostních zpráv, které byly obdrženy v souvislosti s přípravkem uvedeným na trh. V předchozí pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti pro nikorandil (zahrnující období od 1. března 2010 do 28. února 2013) byly předloženy počty příhod u různých denních dávek.

V kontextu vzniku vředů se jako nejvhodnější opatření vedoucí k hojení a rychlému uzdravení jeví časná diagnostika vzniku vředů a vysazení nikorandilu. Při současné úrovni znalostí je nejlepší cestou, jak předejít závažnějším vředům a zajistit uzdravení, včasná diagnostika a identifikace léčby nikorandilem

⁸ 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.

jako možné příčiny vzniku vředů. Nejlepším dosud identifikovaným opatřením k minimalizaci rizik jsou informace/poučení, které zprostředkovávají poznatky umožňující danou diagnostiku.

Nutným předpokladem důkladného porozumění faktorům vedoucím k vzniku vředů je retrospektivní hodnocení v rámci farmakovigilančního plánu.

Držitelé rozhodnutí o registraci již kromě peregistrační studie bezpečnosti plánují také retrospektivní studii na kohortě pacientů. Cílem je kvantifikovat míru vzniku vředů u pacientů léčených nikorandilem (mimo jiné včetně, nikoli však pouze, oblasti gastrointestinální, kožní, oční, slizniční, anální, a to samostatně nebo na více místech) i následných erozí, perforací, krvácení, tvorby abscesů, píštělí a zpomaleného hojení v reálných podmínkách; spolu s identifikací podskupin s vysokým rizikem, dalších rizikových faktorů a hodnocení účinku dávky a času.

Výsledky této peregistrační studie bezpečnosti jsou očekávány v prvním čtvrtletí roku 2015. Výbor CHMP prozatím připustil, že v kontextu vzniku vředů se jako nejvhodnější opatření vedoucí k hojení a rychlému uzdravení jeví včasná diagnostika vzniku vředů a vysazení nikorandilu.

Podle plánu řízení rizik hodnoceného odděleně v procesu pracovních skupin⁹ je již ve všech členských státech v plánu distribuovat přímé informační dopisy zdravotnickým pracovníkům poukazující na riziko vzniku vředů. Výbor CHMP je toho názoru, že přímý informační dopis zdravotnickým pracovníkům by měl také upozornit na hlavní změny informací o přípravku, které jsou výsledkem tohoto postupu sjednocení. Je-li to považováno za nezbytné, měl by v této věci rozhodnout na vnitrostátní úrovni příslušný orgán. Z důvodu konzistence by držitelé rozhodnutí o registraci měli zajistit společný přímý informační dopis zdravotnickým pracovníkům, požaduje-li to příslušný vnitrostátní orgán. Držitelé rozhodnutí o registraci by měli po rozeslání přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům zhodnotit jejich dopad.

Výbor CHMP konstatoval, že u asijských pacientů je denní dávka nižší než denní dávka stanovená u evropských pacientů. Evropské a asijské plány vývoje byly prováděny u těchto dvou odlišných populací nezávisle.

Jak je uvedeno v současném pokynu ICH ohledně „Etnických faktorů v přijatelnosti zahraničních klinických údajů“ z roku 1998, pro registraci léčivého přípravku v regionech ICH je velmi důležité hodnocení farmakokinetiky a farmakodynamiky a jejich srovnatelnost u tří hlavních rasových skupin, které jsou pro regiony ICH nejvýznamnější (asijské, černošské, bělošské).

U pěti (5) mg nikorandilu dvakrát denně nebylo oproti placebo prokázáno žádné objektivní zlepšení výkonnosti při zátěži. To, že jednorázová dávka 5 mg je statisticky významně účinnější než placebo, nebylo považováno za relevantní důkaz účinnosti při opakované dávce, protože se jednalo pouze o akutní podání, které nebylo cílem studie. To je v kontrastu s dávkovacím schématem v Japonsku, kde se doporučuje počáteční dávka 5 mg dvakrát denně.

Ačkoli je dávka 5 mg u japonských pacientů účinná, bylo prokázáno, že navozuje velmi mírné hemodynamické změny. Kromě možného rozdílu mezi bělošskou a japonskou populací (z hlediska hmotnosti) se u většiny studií, na jejichž základě byla určena dávka 5 mg dvakrát denně, jednalo o otevřené studie s nekontrolovanými protokoly. Japonské studie, které byly dvojitě zaslepené, randomizované a kontrolované, navíc používaly větší jednorázové dávky, tj. 10 nebo 30 mg nikorandilu.

V důsledku toho se zdálo, že dávky 10 a 20 mg dvakrát denně nabízejí nejlepší kompromis mezi účinností a klinickou přijatelností. Tyto dávky se proto používaly ve všech hlavních kontrolovaných studiích. Obecně lze konstatovat, že léčba by měla být prováděna s použitím nejnižší účinné dávky.

Denní dávka 20 mg proto nemůže být zobecněna. Denní dávka u asijských pacientů nemůže být extrapolována na pacienty evropské. Výbor CHMP si je této skutečnosti vědom.

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

Zvláštní populace

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční

U prevence příhod v rámci ischemické choroby srdeční není navržena doporučená dávka a informace o přípravku byly v souladu s tím upraveny. Doporučení ohledně dávky pro prevenci příhod v rámci ischemické choroby srdeční u pacientů se stabilní anginou pectoris bylo ze souhrnu údajů o přípravku odstraněno.

Pediatřiční pacienti

Podle pokynů pro souhrny údajů o přípravku (ze září 2009) by měly být dostupné informace o pediatrických pacientech shrnuty s použitím některých standardních formulací v bodě 4.2. Ohledně pediatrické populace bylo doporučeno toto znění:

Přípravek <smyšlený název> se u pediatrických pacientů nedoporučuje, protože u této skupiny pacientů nebyla stanovena bezpečnost ani účinnost.

Způsob podání

Tento bod byl upřesněn. Uvádí se v něm, že tablety mají být vyjímány z blistru až těsně před použitím (s křížovým odkazem na body 4.4 a 6.4), protože jsou ovlivňovány vlhkostí, a je v něm zmíněna absence účinku při užití spolu s jídlem.

Bod 4.3 – Kontraindikace

Různé souhrny údajů o přípravku se ve svém stávajícím znění nijak výrazně nelišily. Do tohoto bodu byly nicméně přidány dvě kontraindikace vztahující se k riziku akutního plicního edému a hypovolémie.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Původně byl jako kontraindikace přidán nedostatek glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy. To bylo nicméně založeno na omezených důkazech z literatury¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Nikorandil může částečně působit prostřednictvím své nitrátové složky, přičemž tak zřejmě prostřednictvím procesu oxidace může docházet ke spuštění methemoglobinémie. Výbor CHMP je však toho názoru, že úroveň procesu oxidace nemusí být klinicky významná, protože při použití nikorandilu byl hlášen pouze jediný případ methemoglobinémie. Kontraindikace proto není považována za odůvodněnou, výbor CHMP nicméně požaduje zařazení upozornění. V něm by se mělo uvádět, že u pacientů s deficitem glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy je nutné používat nikorandil obezřetně, protože by jeho užití mohlo vést k methemoglobinémii na základě teoretického mechanismu spouštění tohoto procesu metabolismem organických dusičnanů, ze kterých vznikají dusitany.

Kromě toho byly ve dvou hemodynamických studiích (SG 002 a EMD 034) zkoumány hemodynamické účinky jednorázových perorálních dávek nikorandilu (40 mg, 60 mg, 80 mg) u celkem 21 pacientů hodnotitelných z farmakodynamického hlediska se závažným srdečním selháním (třída III a IV podle klasifikace NYHA). Studie SG 002 byla nekontrolovaná otevřená studie a studie EMD 034 byla dvojité zaslepená randomizovaná zkřížená studie. Hemodynamické výsledky vedly k závěru, že nikorandil navozuje u hodnocených pacientů s městnavým srdečním selháním prospěšné účinky tím, že snižuje zátěž a zlepšuje čerpací funkci srdce.

Snížení předtížení bylo z proporcionálního hlediska významnější než snížení dotížení. Účinek na žilní kapacitanci byl menší než u nitrátů. Byla pozorována posturální hypotenze, ačkoli pouze po prvním podání, ať už u dávky 40, nebo 60 mg.

¹⁰ Ekanayaka RA. A case of pseudocyanosis. Case Rep. BMJ, 2014, Mar 10.

Nejsou nicméně dostupné žádné údaje týkající se účinnosti opakovaného perorálního podání nikorandilu u pacientů se srdečním selháním třídy III/IV podle klasifikace NYHA.

Existuje nedostatek klinických údajů týkajících se bezpečnosti použití nikorandilu u srdečního selhání třídy III/IV podle klasifikace NYHA. Výbor CHMP proto požádal držitele rozhodnutí o registraci o zařazení výroku, že nikorandil je u takové populace nutné používat obezřetně.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nikorandil může navodit hyperkalemii. Hyperkalemie se vzácně vyskytuje u nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID). S větší pravděpodobností se objevuje u pacientů se specifickými rizikovými faktory, např. u těch, kteří dostávají doplňky draslíku nebo diuretika šetřící draslík.

Současné podání nikorandilu a přípravků NSAID proto může v důsledku synergického účinku zvýšit riziko hyperkalemie.

Nikorandil může také navodit vznik vředů, perforací a krvácení v gastrointestinálním traktu. Souběžné podání nikorandilu a přípravků NSAID proto může v důsledku synergického účinku zvýšit riziko vzniku vředů, perforací a krvácení v gastrointestinálním traktu. Přípravky NSAID mohou způsobit klinicky významné poškození gastrointestinálního traktu, zvýšit incidenci krvácení v horní části gastrointestinálního traktu a perforací, ačkoli závažné komplikace a úmrtí jsou relativně vzácné. Jsou také spojovány s poškozením distální části tenkého střeva a tlustého střeva.

Výbor CHMP proto doporučil do tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku zařadit výrok ohledně interakcí s přípravky NSAID a také křížový odkaz na bod 4.4.

U pacientů souběžně dostávajících přípravky NSAID, včetně kyseliny acetylsalicylové, jako kardiovaskulární prevenci i jako protizánětlivá léčiva existuje zvýšené riziko závažných komplikací, např. vznik vředů, perforací a krvácení v gastrointestinálním traktu (viz bod 4.4).

Při používání nikorandilu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, které mohou zvýšit hladinu draslíku, se doporučuje opatrnost (viz body 4.4 a 4.8).

Výbor CHMP také doporučil, aby souhrn údajů o přípravku obsahoval informaci o neexistenci farmakodynamické interakce mezi nikorandilem a acenokumarolem a také křížový odkaz na bod 4.4, který lékaře upozorní na riziko vzniku vředů a souvisejícího krvácení.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Tento bod souhrnu údajů o přípravku byl sjednocen tak, aby zahrnoval významné dostupné informace.

Byl objasněn mechanismus působení nikorandilu jakožto esteru nikotinamidu a znění bylo sjednoceno.

Nikorandil je vazodilatans s dvojitým mechanismem působení, který navozuje relaxaci hladkých tonických svalů cév jak v žilní, tak v tepenné části cévního systému. Svým účinkem způsobuje otvírání draslíkových kanálů. Tato aktivace draslíkových kanálů navozuje hyperpolarizaci buněčné membrány cév s relaxačním účinkem na svalovinu tepen, což vede k dilataci tepen a snížení dotížení. Aktivace draslíkových kanálů navíc vede ke kardioprotektivním účinkům napodobujícím ischemickou stabilizaci.

Vzhledem ke své nitrátové složce navozuje nikorandil také relaxaci hladké svaloviny cév, zejména v žilní části cévního systému prostřednictvím zvýšení hladiny intracelulárního cyklického guanosin monofosfátu (GMP). To vede ke zvýšenému hromadění krve v kapacitních cévách a poklesu předtížení.

Bylo prokázáno, že nikorandil má přímý účinek na koronární tepny jak u normálních, tak u stenotických segmentů, aniž by vedl ke „zlodějskému“ efektu. Snížení konečného diastolického tlaku a tenze v cévní stěně snižuje navíc extravaskulární složku cévní rezistence. To v konečném důsledku zlepšuje kyslíkovou rovnováhu v myokardu a zlepšuje průtok krve v oblastech myokardu za stenózou.

U nikorandilu byla navíc ve studiích *in vitro* i *in vivo* prokázána spasmolytická aktivita a nikorandil uvolňuje spasmy koronárních tepen navozené metacholinem či noradrenalinem.

Nikorandil nemá přímý účinek na kontraktilitu myokardu.

Pro obě skupiny přípravků byly za použití stejného znění shrnuty výsledky studie IONA. Celkově lze říci, že studie IONA byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie provedená u 5 126 pacientů starších 45 let s chronickou stabilní anginou pectoris, léčených standardní antianginózní léčbou a vystavených vysokému riziku kardiovaskulárních příhod, definovanému buď na základě předchozího infarktu myokardu, nebo na základě použití štěpu pro koronární arteriální bypass, nebo ischemické choroby srdeční potvrzené angiografií nebo pozitivním zátěžovým testem v předchozích dvou letech. Kromě toho platilo jedno z těchto kritérií: hypertrofie levé komory na EKG, ejekční frakce levé komory $\leq 45\%$ nebo konečný diastolický rozměr > 55 mm, věk ≥ 65 let, hypertenze, onemocnění periferních cév nebo cerebrovaskulární onemocnění.

Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Tento bod souhrnu údajů o přípravku byl sjednocen tak, aby objasnil a sjednotil relevantní dostupné informace.

Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Tento bod souhrnu údajů o přípravku byl sjednocen tak, aby zahrnoval významné dostupné informace. Byla objasněna porucha fertility a embryotoxicita i perinatální a postnatální toxicita.

Označení na obalu

Během tohoto postupu bylo přezkoumáno i označení na obalu. Nebyly provedeny žádné změny.

Příbalová informace

V souladu se změnami v souhrnu údajů o přípravku byla pozměněna příbalová informace. Konečné znění příbalové informace bylo schváleno výborem CHMP.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vyhodnocení návrhů a odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci a po diskusi v rámci výboru výbor CHMP závěrem schválil sjednocené soubory dokumentů s informacemi o přípravku pro přípravek Ikorel a související názvy a přípravek Dancor a související názvy.

Vzhledem k tomu, že:

- důvodem pro přezkoumání bylo sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Ikorel a souvisejících názvů a přípravku Dancor a souvisejících názvů je příznivý. Výbor CHMP přijal kladné stanovisko a doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravků Ikorel a souvisejících názvů a přípravku Dancor a souvisejících názvů (viz příloha I), přičemž příslušný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.