

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Ikorel og relaterede navne samt Dancor og relaterede navne (se bilag I)

Nicorandil er en vasodilator, der anvendes til behandling af angina. Nicorandil bevirker afslappelse af glatmuskulaturen i karrene ved en dobbelt virkningsmekanisme. Det bevirker arteriel vasodilatation ved at åbne calciumkanalerne og reducerer derved afterload, mens nitratkomponenten medfører venøs karafslappelse og reduktion af preload. Nicorandil virker direkte på koronararterierne uden at medføre steal-fænomenet. Den samlede virkning forbedrer blodtilførslen til de poststenotiske områder og iltbalancen i myokardiet. Lægemidlerne Ikorel og Dancor er registreret og markedsføres i følgende EU-medlemsstater: Østrig, Danmark, Frankrig, Irland, Nederlandene, Portugal og Det Forenede Kongerige. De fås desuden i EU under andre handelsnavne: Adancor, Angicor og Nicorandil Zentiva. Nicorandil blev i 1975 syntetiseret og udviklet som en koronar vasodilator af Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

På grund af divergerende nationale afgørelser blandt medlemsstaterne om godkendelsen af Ikorel og relaterede navne samt Dancor og relaterede navne blev disse lægemidler optaget på listen over lægemidler til harmonisering af produktresuméet efter anmodning fra koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMD(h)). Europa-Kommissionen underrettede sekretariatet for Det Europæiske Lægemiddelagentur/Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (EMA/CHMP) om en officiel indbringelse i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med henblik på at ophæve divergenserne mellem de nationalt godkendte produktoplysninger for ovennævnte lægemidler og derved harmonisere dem i EU.

Inden indbringelsen blev der afholdt forberedende møder mellem EMA og indehaverne af markedsføringstilladelse. CHMP stillede en række spørgsmål til indehaveren af markedsføringstilladelsen og udpegede de punkter i produktresuméet, hvor der var afvigelser. Flere punkter i produktresuméet blev gennemgået og omformuleret. Det følgende er en sammenfatning af hovedpunkterne i drøftelserne af harmoniseringen af de forskellige punkter i produktresuméet.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

i. Angina pectoris

Nicorandil har dobbelt farmakologisk virkning, nemlig aktivering af ATP-følsomme inward-rectifier kaliumkanaler og (ligesom nitroglycerin) øget produktion af kvælstofoxid. Nettovirkningen er mindsket ventrikulær preload og afterload.

I det kliniske program blev virkningen fastlagt ved det antal anginatilfælde, der blev udløst ved motionstest. Hovedkriteriet for virkning var den fysiske kapacitet, der blev angivet som den tid, der gik før indsættelsen af angina, den totale fysiske aktivitetsvarighed og tiden før 1 mm ST-segmentsænkning. Foruden antianginøse virkninger menes nicorandil at have hjertebeskyttende egenskaber.

Flere kliniske undersøgelser^{1,2,3,4} hos patienter med angina pectoris har vist, at nicorandil 10 og 20 mg to gange dagligt forlænger tiden før indsættelsen af iskæmi udløst af fysisk aktivitet og den samlede fysiske aktivitetsvarighed.

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 Gueronprez 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.

Den antiiskæmiske virkning af nicorandil synes at være sammenlignelig med virkningen af diltiazem, nifedipin, nitrater og propranolol.

Halveringstiden på 6-8 timer gør det muligt at dosere to gange dagligt, og en samlet dagsdosis på mellem 10 og 40 mg har været effektiv hos patienter med kronisk stabil angina.

Sammenlignet med placebo medfører nicorandil overordnet en moderat forbedring af den fysiske kapacitet og synes at være sammenligneligt med andre antianginøse midler.

De gældende retningslinjer fra European Society of Cardiology (ESC) for behandling af stabil angina pectoris⁵ fra 2013 indeholder følgende anbefalinger for brug af nicorandil til medikamentel symptomlindring og/eller mindskelse af iskæmi hos patienter med stabil angina:

- Ved intolerans over for eller manglende virkning af betablokkere forsøges monoterapi med en calciumkanalblokker: der anvendes et langtidsvirkende nitrat, eller nicorandil (klasse I, evidensniveau C).
- Ved manglende virkning af calciumkanalblokkere som monoterapi eller kombinationsterapi (calciumkanalblokker med betablokker) erstattes calciumkanalblokkeren med et langtidsvirkende nitrat eller nicorandil. Der bør drages omsorg for at undgå nitrattolerans (klasse IIb, evidensniveau C).

På denne baggrund var CHMP af den opfattelse, at nicorandil bør betragtes som andetvalgsbehandling til symptomatisk stabil angina. Den foreslåede indikation bør revideres som følger:

<særnavn> er indiceret hos voksne til symptomatisk behandling af stabil angina pectoris, der ikke er tilfredsstillende kontrolleret, eller når førstevalgsbehandlingerne af angina (såsom betablokkere og/eller calciumantagonister) er kontraindicerede eller ikke tolereres.

ii. Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser hos patienter med stabil koronar hjertesygdom

Virkningen af nicorandil på den kardiovaskulære risiko hos patienter med stabil angina pectoris bygger især på hovedundersøgelsen IONA⁶ og den støttende undersøgelse Nishimura⁷ (2009), der indrullerede for få patienter til vurdering af virkningen på endepunkterne morbiditet/mortalitet. Andre undersøgelser indrullerede ikke patienter med stabil angina og er derfor ikke relevante for vurderingen af virkningen til behandling af angina.

IONA er den eneste undersøgelse, hvor nicorandil i forbindelse med sædvanlige antianginøse midler er påvist at have forebyggende virkning på kardiovaskulære hændelser hos patienter med stabil angina. Det primære endepunkt er imidlertid svagt, da det indbefatter »reduktion i antallet af indlæggelser« som er et subjektivt kriterium for kardiovaskulær forebyggelse hos patienter med koronar hjertesygdom og angina. Det primære endepunkt er desuden sammensat af de tre heterogene kriterier kardiovaskulær dødelighed, myokardieinfarkt og indlæggelser og drives hovedsagelig af reduktionen i indlæggelser med grænsesignifikans ($p=0,014$). Det sekundære endepunkt, der er sammensat af kardiovaskulær dødelighed og myokardieinfarkt, når desuden ikke statistisk

signifikans. Dette bekræfter, at det primære endepunkt er svagt og savner relevans. Derudover begrænses undersøgelsen af den indrullerede population med lav revaskularisering.

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

IONA-undersøgelsen blev udført på et tidspunkt, hvor standardbehandlingen af patienter med koronar hjertesygdom adskilte sig fra den nuværende, hvad angår revaskularisering, antianginøse strategier mv., og giver ikke mulighed for at drage en konklusion om forebyggelse af kardiovaskulære hændelser hos patienter med koronar hjertesygdom og angina.

De foreliggende data om kardiovaskulær forebyggelse kan tyde på en gunstig virkning af nicorandil til reduktion af kardiovaskulær risiko, navnlig i form af reduktion i antallet af indlæggelser. Som følge af den store usikkerhed om denne forebyggende virkning kan der imidlertid ikke fremsættes en anbefaling, og der er ikke grundlag for en sådan indikation. De bivirkninger, der er iagttaget efter markedsføring, opvejer desuden den marginale fordel ved forebyggelse af kardiovaskulære hændelser hos patienter med stabil angina. CHMP anser derfor ikke denne indikation for at være underbygget, da der savnes fyldestgørende data.

Mens IONA-undersøgelsen ikke giver tilstrækkelig støtte for indikationen forebyggelse, udgør de samlede data, herunder IONA, et godt grundlag for den nye symptomatiske indikation, der foreslås ovenfor.

CHMP anså således ikke indikationen kardiovaskulær forebyggelse for at være underbygget yderligere.

Punkt 4.2 – Dosering og administration

De fleste undersøgelser var udført med en dosering på 10 mg to gange dagligt efterfulgt af 20 mg to gange dagligt. Endepunkterne blev derfor analyseret med hensyn til doseringen 20 mg to gange dagligt.

I en undersøgelse, der blev udført af Meany et al.⁸ (1989) hos 46 patienter, blev nicorandil, 10 mg to gange dagligt og 20 mg to gange dagligt, sammenlignet med placebo. Nicorandil, 10 mg to gange dagligt, var her lige så effektivt som 20 mg to gange dagligt til at øge tiden til indsættelsen af angina og nedsætte tiden til en ST-segmentsænkning på 1 mm. Nicorandil 20 mg var mere effektivt til at nedsætte det systoliske hvileblodtryk og øge den totale fysiske arbejdsbelastning (55 % mod 94 %). Der kunne ikke udledes en konklusion om virkningen af 10 mg to gange dagligt i forhold til 20 mg to gange dagligt på grund af det lave antal patienter i undersøgelsen.

Den påviste vigtige risiko for ulceration (gastrointestinal, dermal, mukosal, genital og okulær) og perforationer, fistler og abscesser har været kendt og overvåget siden 1997. Størstedelen af tilfældene (bortset fra gastrointestinale ulcerationer) synes at være blevet indberettet ved højere doser end 20 mg dagligt. Ved 40 mg dagligt er der en kraftig stigning i bivirkninger såsom gastrointestinal ulceration, hudulceration og gastrointestinal blødning. Det er ikke oplyst, hvor mange patienter, der blev behandlet med hver dosis af nicorandil; det vides derfor ikke, om dosisreduktion ville have kunnet medføre mindre ulceration uden at mindske virkningen.

Det konkluderes, at en dosis på 20 mg to gange dagligt synes at øge risikoen for ulceration og ikke garanterer sikker anvendelse til symptomatisk behandling. Da ingen af de udførte undersøgelser viser virkning af doser under 20 mg to gange dagligt, og da toksiciteten er dosisafhængig og viser sig ved 20 mg to gange dagligt, bør indikationen af sikkerhedsgrunde begrænses til andetvalgsbehandling som anbefalet i punkt 4.1.

Denne risiko for ulcerationer blev hovedsagelig fastlagt på grundlag af sikkerhedsindberetninger for det markedsførte lægemiddel. Antallet af hændelser ved de forskellige dagsdoser er angivet i den foregående periodiske sikkerhedsopdateringsrapport for nicorandil (indberetningsperiode 1. marts 2010 - 28. februar 2013).

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.

Hvad angår ulceration synes tidlig diagnose af ulceration og seponering af nicorandil at være den mest velegnede foranstaltning til heling og hurtig restitution. Tidlig diagnose og udpegelse af behandlingen med nicorandil som mulig årsag til ulceration er ud fra den nuværende viden det bedste tiltag til at forebygge sværere ulceration og sikre restitution. Oplysning/oplæring i den nødvendige viden til at stille denne diagnose er den hidtil bedste påviste risikominimeringsforanstaltning.

Retrospektiv vurdering bør indgå i planen for lægemiddelovervågning og er en forudsætning for tilstrækkelig indsigt i de faktorer, der fører til ulceration.

Foruden en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS) har indehaverne af markedsføringstilladelse allerede planlagt en retrospektiv undersøgelse baseret på en kohorte af patienter. Målet er at kvantificere forekomsten af ulcerationer hos patienter, der behandles med nicorandil (herunder bl.a. gastrointestinale, dermale, okulære, mukosale og anale ulcerationer, enten isolerede eller med flere lokalisationer), samt efterfølgende erosion, perforation, blødning, abscesdannelse, fistler og forsinket sårheling under virkelige omstændigheder; hertil kommer udpegelse af højrisikoundergrupper og andre risikofaktorer og vurdering af doseringens og tidens indvirkning.

Resultaterne af denne PASS forventes at foreligge i Q1 2015. I mellemtiden anser CHMP tidlig diagnose af ulcerationer og seponering af nicorandil for at være den mest hensigtsmæssige foranstaltning til heling og hurtig restitution efter ulceration.

I henhold til den risikostyringsplan, der er vurderet særskilt i en arbejdsdelingsprocedure⁹, planlægges en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC) i alle medlemsstater; risikoen for ulceration vil her blive fremhævet. CHMP finder, at denne DHPC også bør oplyse om de vigtigste ændringer af produktinformationen som resultat af denne harmoniseringsprocedure; dette bør besluttes på nationalt plan af de enkelte kompetente myndigheder, hvis de finder det nødvendigt. Af hensyn til ensartetheden bør indehaveren af markedsføringstilladelse forelægge en fælles DHPC, hvis en sådan kræves af den nationale myndighed. Indehaverne af markedsføringstilladelserne bør vurdere virkningen af denne DHPC, når den er udsendt.

CHMP bemærkede, at den daglige dosis hos asiatiske patienter er lavere end den, der er fastlagt for europæiske patienter. Den europæiske og den asiatiske udviklingsplan er tilrettelagt uafhængigt af hinanden hos to forskellige populationer.

Som angivet i den gældende ICH-vejledning om etniske faktorer i acceptabiliteten af fremmede kliniske data («Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data») fra 1998 er det afgørende, der ved registrering af lægemidler i ICH-regionerne foretages en vurdering af farmakokinetik og farmakodynamik og sammenligneligheden heraf hos de tre hovedracegrupper med størst relevans for ICH-regionerne (asiatisk, sort, kaukasisk).

Fem (5) mg nicorandil to gange dagligt medførte ingen objektiv bedring i fysiske præstationer i forhold til placebo. Den statistisk signifikante overlegenhed af en enkeltdosis på 5 mg i forhold til placebo blev ikke fundet at være relevant evidens for virkningen efter gentagen dosering, da der kun var tale om akut administration, som ikke var undersøgelsens formål. Dette står i modsætning til doseringsplanen i Japan, hvor 5 mg to gange dagligt er den anbefalede startdosis.

5 mg dosen har virkning hos japanske patienter, men udløser imidlertid kun beskedne hæmodynamiske ændringer. Ud over en mulig forskel i respons mellem kaukasiske og japanske patienter (hvad angår vægt) er doseringen 5 mg to gange dagligt fastlagt på grundlag af undersøgelser, der hovedsagelig er åbne og ukontrollerede. I de japanske undersøgelser med

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

dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret design er der desuden anvendt højere enkeltdoser, dvs. 10 eller 30 mg nicorandil.

Doseringerne 10 og 20 mg to gange dagligt synes således at være det bedste kompromis mellem virkning og klinisk acceptabilitet. Disse doser blev derfor anvendt i alle de kontrollerede hovedundersøgelser. Generelt kan det fastslås, at behandlingen bør ske med den laveste effektive dosis.

En dagsdosis på 20 mg kan derfor ikke generaliseres. CHMP hæftede sig ved, at den daglige dosis hos asiatiske patienter ikke kan ekstrapoleres til europæiske patienter.

Særlige populationer

Patienter med koronar hjertesygdom

Der foreslås ingen dosisbefaling til forebyggelse af hændelser vedrørende koronar hjertesygdom, og produktinformationen blev ændret tilsvarende. I produktresuméet slettes dosisbefalingen for forebyggelse af hændelser vedrørende koronar hjertesygdom hos patienter med stabil angina pectoris.

Pædiatriske patienter

Ifølge retningslinjerne for produktresuméer (dateret september 2009) bør punkt 4.2 indeholde en sammenfatning af de foreliggende oplysninger om pædiatriske patienter med brug af visse standarderklæringer. Følgende sætning blev anbefalet for pædiatriske populationer:

<særnavn> frarådes anvendt hos pædiatriske patienter, da sikkerheden og virkningen ikke er klarlagt hos denne patientgruppe.

Administration

Dette punkt blev præciseret dels med angivelse af, at tabletten ikke bør fjernes fra blisterkortet, før den indtages (med krydshenvisninger til punkt 4.4 og 6.4), da den er følsom for fugt, dels med nævnelse af manglende virkning ved fødeindtagelse.

Punkt 4.3 – Kontraindikationer

Der var ingen større afvigelser mellem den eksisterende ordlyd af de forskellige produktresuméer. Der blev dog tilføjet to kontraindikationer vedrørende akut lungeødem og hypovolæmi under dette punkt.

Punkt 4.4 – Advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Oprindelig var glucose-6-phosphat-dehydrogenasemangel anført som kontraindikation. Dette byggede dog på begrænset evidens fra litteraturen¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Effekten af nicorandil kan delvis skyldes nitratdelen, der synes at udløse methæmoglobinæmi ved en oxidationsproces. Det er dog CHMP's opfattelse, at oxidationsprocessen ikke nødvendigvis har et klinisk relevant omfang, da der kun er indberettet et enkelt tilfælde af methæmoglobinæmi ved anvendelse af nicorandil. En kontraindikation synes derfor ikke berettiget, men CHMP anmodede om, at der blev indsat en advarsel. Det bør heraf fremgå, at nicorandil bør anvendes med forsigtighed hos patienter med glukose-6-fosfat dehydrogenasemangel, da dette kan medføre methæmoglobinæmi ud fra den teoretiske mekanisme for denne proces, der tilskrives metabolisering af organiske nitrater med påfølgende nitritdannelse.

Der er desuden udført to undersøgelser (SG 002 og EMD 034) af de hæmodynamiske virkninger af en oral enkeltdosis af nicorandil (40 mg, 60 mg og 80 mg) hos i alt 21 farmakodynamisk

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

vrderbare patienter med svær hjerteinsufficiens (N.Y.H.A. klasse III og IV). Undersøgelse SG 002 var en åben, ukontrolleret undersøgelse, og EMD 034 var en dobbeltblindet, randomiseret overkrydsningsundersøgelse. De hæmodynamiske resultater ledte til den konklusion, at nicorandil frembragte en gavnlig virkning hos patienter, der var vurderet til at have kongestiv hjerteinsufficiens, fordi det havde aflastende virkning og forbedrede hjertets pumpefunktion.

Reduktionen i preload var forholdsvis større end i afterload. Virkningen på den venøse kapacitans var mindre end virkningen af nitrater. Der iagttoges ortostatisk hypotension, dog kun efter den første administration, uanset om der var tale om 40 eller 60 mg.

Der foreligger imidlertid ingen data om virkningen af gentagen oral administration af nicorandil til patienter med hjertesvigt af NYHA klasse III-IV.

Der foreligger ingen kliniske data om sikkerheden af anvendelse af nicorandil ved hjerteinsufficiens af NYHA klasse III-IV. CHMP anmodede derfor indehaverne af markedsføringstilladelse om at indsætte en erklæring om, at nicorandil bør anvendes med forsigtighed hos denne patientgruppe.

Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nicorandil kan medføre hyperkaliæmi. Hyperkaliæmi optræder ikke ofte i forbindelse med NSAID. Hyperkaliæmi forekommer oftest i forbindelse med specifikke risikofaktorer, såsom brug af kaliumtilskud eller kaliumbesparende diuretika.

Samtidig administration af nicorandil og NSAID kan derfor øge risikoen for hyperkaliæmi på grund af synergistisk virkning.

Nicorandil kan desuden bevirke gastrointestinal ulceration, perforation og blødning; samtidig administration af nicorandil og NSAID kan derfor øge risikoen for gastrointestinal ulceration, perforation og blødning som følge af synergistisk virkning. NSAID kan medføre klinisk betydningsfuld beskadigelse af mave-tarm-kanalen med øget tendens til blødning i den øvre del af mave-tarm-kanalen og perforation, skønt alvorlige komplikationer og dødsfald er forholdsvis sjældne. NSAID er desuden blevet sat i forbindelse med beskadigelse af den distale tyndtarm og tyktarmen.

CHMP anbefalede derfor en erklæring om interaktion med NSAID i dette punkt af produktresuméet, således at der også indsættes en krydshenvisning til punkt 4.4.

Hos patienter i samtidig behandling med NSAID, herunder acetylsalicylsyre i kardiovaskulært forebyggende eller antiinflammatoriske doser, er der øget risiko for svære komplikationer, såsom gastrointestinal ulceration, perforation og blødning (se punkt 4.4).

Forsigtighed anbefales, når nicorandil anvendes i kombination med andre lægemidler, der kan øge kaliumkoncentrationen (se punkt 4.4 og 4.8).

CHMP anbefalede desuden, at fraværet af farmakodynamisk interaktion mellem nicorandil og acenocoumarol fremgår af produktresuméet med en krydshenvisning til punkt 4.4 for at gøre lægen opmærksom på risikoen for ulceration og den dermed forbundne blødning.

Punkt 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber

Dette punkt i produktresuméet er blevet harmoniseret, så det indeholder de relevante foreliggende oplysninger.

Nicorandils virkningsmekanisme som en nicotinamidester blev præciseret, og ordlyden harmoniseret.

Nicorandil er en vasodilator med dobbelt virkningsmekanisme, som bevirker afslappelse af karrenes toniske glatmuskulatur i såvel den venøse som den arterielle del af karsystemet. Det

åbner kaliumkanalerne. Ved aktiveringen af kaliumkanalerne bliver den vaskulære cellemembran hyperpolariseret, hvorved arteriernes muskulatur afslappes med deraf følgende arteriel dilatation og reduktion af afterload. Aktiveringen af kaliumkanalerne har desuden kardioprotektive virkninger svarende til iskæmisk prækonditionering.

Som følge af nitratdelen virker nicorandil afslappende på karrenes glatmuskulatur, navnlig den venøse, ved at øge den intracellulære koncentration af cyklisk guanosinmonofosfat (GMP). Dette resulterer i øget ophobning i kapacitanskarrene med mindskelse af preload.

Nicorandil er påvist at have direkte virkning på koronararterierne, både normale og stenotiske afsnit, uden at medføre steal-fænomen. Gennem lavere slutdiastolisk tryk og vægspænding mindskes desuden den ekstravaskulære komponent af den vaskulære modstand. Dette resulterer i sidste instans i forbedret iltbalance i myokardiet og bedre blodgennemstrømning i de poststenotiske områder af myokardiet.

Derudover har nicorandil vist spasmolytisk aktivitet både ved in vitro- og in vivo-undersøgelser og standser koronarspasm induceret af metakolin og noradrenalin.

Nicorandil har ingen direkte virkning på myokardiets kontraktilitet.

Resultaterne af IONA-undersøgelsen blev sammenfattet med samme ordlyd for begge grupper af lægemidler. Sammenfattende var IONA-undersøgelsen en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret undersøgelse hos 5 126 patienter på over 45 år med kronisk stabil angina, der blev behandlet med sædvanlige antianginøse midler og havde høj risiko for kardiovaskulære hændelser defineret som enten tidligere myokardieinfarkt, koronararterie-bypassoperation, angiografisk dokumenteret koronararteriesygdom, eller positiv motionstest inden for de foregående to år. Desuden var der tale om følgende: EKG viste hypertrofi af venstre ventrikel, venstre ventrikel havde en uddrivningsfraktion $\leq 45\%$ eller et slutdiastolisk mål > 55 mm, alder ≥ 65 år, diabetes, hypertension, perifer karsygdom eller cerebrovaskulær sygdom.

Punkt 5.2 – Farmakokinetiske egenskaber

Dette punkt i produktresuméet er blevet harmoniseret, så det præciserer og harmoniserer de relevante foreliggende oplysninger.

Punkt 5.3 – Prækliniske sikkerhedsdata

Dette punkt i produktresuméet er blevet harmoniseret, så det indeholder de relevante foreliggende oplysninger. Fertilitetsnedsættelse, embryotoksicitet og peri- og postnatal toksicitet blev tydeliggjort.

Etikettering

Etiketteringen blev gennemgået ved denne procedure. Der blev ikke foretaget nogen ændringer.

Indlægsseddel

I henhold til alle ændringerne i produktresuméet blev indlægssedlen ændret tilsvarende. Den endelige ordlyd af indlægssedlen blev godkendt af CHMP.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse

Som konklusion vedtog CHMP et harmoniseret sæt produktinformationsdokumenter for Ikorel og relaterede navne samt Dancor og relaterede navne på grundlag af markedsføringstilladelsesindehaverens forslag og besvarelser samt udvalgets drøftelser.

Ud fra følgende betragtninger:

- indbringelsen vedrørte harmoniseringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- det produktresumé og den etikettering og indlægsseddel, der er foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelse, er vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og de videnskabelige drøftelser i udvalget,

anså CHMP benefit/risk-forholdet for at være positivt for Ikorel og relaterede navne samt Dancor og relaterede navne. CHMP vedtog en positiv udtalelse, der anbefaler ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Ikorel og relaterede navne samt Dancor og relaterede navne, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III til CHMP's udtalelse (se bilag I).