

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der
Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Ikorel und zugehörigen Bezeichnungen sowie Dancor und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Nicorandil ist ein vasodilatatorischer Wirkstoff zur Behandlung von Angina pectoris. Nicorandil besitzt zwei Wirkmechanismen, die zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führen. Eine kaliumkanalöffnende Wirkung führt zur arteriellen Vasodilatation und vermindert dadurch die Nachlast, während die Nitratkomponente die venöse Relaxation und eine Senkung der Vorlast fördert. Nicorandil besitzt eine direkte Wirkung auf die Koronararterien, ohne zu einem Steal-Phänomen zu führen. Insgesamt ergibt sich eine Verbesserung der Durchblutung in den poststenotischen Bezirken und der Sauerstoffbilanz im Herzmuskel. Die Arzneimittel Ikorel und Dancor sind in den folgenden EU-Mitgliedstaaten zugelassen und werden dort in Verkehr gebracht: Dänemark, Frankreich, Irland, die Niederlande, Österreich, Portugal und das Vereinigte Königreich. Sie sind in der EU auch unter anderen Handelsnamen erhältlich: Adancor, Angicor und Nicorandil Zentiva. Nicorandil wurde von Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. im Jahr 1975 als Arzneimittel zur koronaren Vasodilatation hergestellt und entwickelt.

Aufgrund der unterschiedlichen nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten über die Zulassung von Ikorel und zugehörigen Bezeichnungen sowie Dancor und zugehörigen Bezeichnungen wurden diese Produkte in die Liste der Arzneimittel für die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen; dies erfolgte auf Aufforderung der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh). Die Europäische Kommission setzte das Sekretariat der Europäischen Arzneimittel-Agentur/des Ausschusses für Humanarzneimittel (EMA/CHMP) über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten Produktinformationen (PI) für die oben genannten Arzneimittel zu beheben und sie so innerhalb der Europäischen Union zu harmonisieren.

Im Vorfeld der Befassung wurden Treffen zwischen der EMA und den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen abgehalten. Der CHMP richtete eine Liste von Fragen an die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, in der auf die Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, in denen Abweichungen bestanden, hingewiesen wurde. Mehrere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden überprüft und umformuliert. Im Folgenden sind die Hauptpunkte, die zum Zwecke der Harmonisierung der verschiedenen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erörtert wurden, zusammengefasst.

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

i. Angina pectoris

Nicorandil besitzt zwei Wirkmechanismen; die Aktivierung von ATP-empfindlichen, einwärtsgerichteten Kaliumkanälen und (ähnlich wie bei Nitroglycerin) eine erhöhte Produktion von Stickstoffmonoxid. Der Nettoeffekt ist die Senkung der ventrikulären Vor- und Nachlast.

Die Beurteilung der antianginösen Wirksamkeit beruhte im klinischen Programm auf der Messung der Raten anginöser Anfälle bei Belastungstests. Das objektive Hauptkriterium für die Wirksamkeit war die Leistungsfähigkeit, die anhand der Zeit bis zum Einsetzen der Angina, der Gesamtdauer des Belastungstests und der Zeit bis zur Absenkung des ST-Segments um 1 mm erfasst wurden. Es wird vermutet, dass Nicorandil neben seinen antianginösen Eigenschaften auch kardioprotektive Eigenschaften besitzt.

Mehrere klinische Studien^{1,2,3,4} bei Patienten mit Angina pectoris zeigten, dass die Behandlung mit Nicorandil 10 und 20 mg zweimal täglich die Zeit bis zum Einsetzen von Ischämie während des Belastungstests und die Gesamtdauer des Belastungstests verlängerte.

Die antiischämische Wirkung von Nicorandil scheint mit jener von Diltiazem, Nifedipin, Nitraten und Propranolol vergleichbar zu sein.

Die Halbwertszeit von 6 bis 8 Stunden erlaubt eine zweimal tägliche Dosisgabe. Eine tägliche Gesamtdosis von 10 bis 40 mg war bei Patienten mit chronischer stabiler Angina wirksam.

Insgesamt zeigt Nicorandil im Vergleich zu Placebo eine mäßige Wirksamkeit bei der Verbesserung der Belastungsfähigkeit und scheint mit anderen antianginösen Therapien vergleichbar zu sein.

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Behandlung stabiler Angina pectoris⁵ aus dem Jahr 2013 liefern die folgenden Empfehlungen für die Anwendung von Nicorandil als pharmakologische Therapie zur Verbesserung von Symptomen und/oder zur Reduzierung von Ischämie bei Patienten mit stabiler Angina:

- Im Falle von Unverträglichkeit oder geringer Wirksamkeit von Betablockern sollte eine Monotherapie mit einem Kalziumkanal-Blocker (KKB) ausprobiert werden: langwirkendes Nitrat oder Nicorandil (Klasse I, Evidenzniveau C).
- Wenn eine KKB-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie (KKB mit einem Betablocker) erfolglos bleiben, sollte der KKB durch ein langwirkendes Nitrat oder Nicorandil ersetzt werden. Es sollte Vorsicht geboten sein, um eine Nitrat-Unverträglichkeit zu vermeiden (Klasse IIb, Evidenzniveau C).

Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Punkte war der CHMP der Ansicht, dass Nicorandil bei der Behandlung symptomatischer stabiler Angina als Zweitlinientherapie betrachtet werden sollte. Das vorgeschlagene Anwendungsgebiet sollte wie folgt umformuliert werden:

<Phantasiebezeichnung> wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von erwachsenen Patienten mit stabiler Angina pectoris, die mit einer antianginösen Erstlinientherapie (wie Betablocker und/oder Kalzium-Antagonisten) unzureichend eingestellt sind oder Gegenanzeigen oder eine Unverträglichkeit dagegen aufweisen.

ii. Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung (KHK)

Die Wirksamkeit von Nicorandil bezüglich des kardiovaskulären Risikos von Patienten mit stabiler Angina wurde aus der Pivotstudie IONA⁶ und der unterstützenden Studie Nishimura⁷ (2009) abgeleitet, die eine zu kleine Anzahl an Patienten einschlossen, um die Wirksamkeit auf die Endpunkte Morbidität und Mortalität beurteilen zu können. Andere Studien schlossen keine Patienten mit stabiler Angina ein und sind somit für die Bewertung der Wirksamkeit bei der Behandlung von Angina nicht relevant.

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 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.

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.

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 ist die einzige Studie, die einen Nutzen von Nicorandil in Verbindung mit einer antianginösen Standardtherapie zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit stabiler Angina aufzeigte. Allerdings ist der primäre Endpunkt schwach, da er das Kriterium „Reduzierung von Krankenhausaufenthalten“ einbezog, bei dem es sich um ein subjektives Kriterium für die kardiovaskuläre Prävention bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) und Angina handelt. Darüber hinaus wird die Kombination der 3 heterogenen Kriterien dieses primären Endpunktes, kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt (MI) und Krankenhausaufenthalt, hauptsächlich auf der Reduzierung von Krankenhausaufenthalten mit geringfügiger Signifikanz ($p=0,014$) getrieben. Weiterhin erreicht der sekundäre Endpunkt, die Kombination aus kardiovaskulärem Tod und Myokardinfarkt (MI), keine statistische Signifikanz und bestätigt somit die Schwäche und Irrelevanz des primären Endpunktes. Zudem ist diese Studie durch die eingeschlossene Population mit geringer Revaskularisation begrenzt.

Die Studie IONA wurde zu einer Zeit durchgeführt, in der sich die Standardversorgung bei der Behandlung von Patienten mit KHK von der heutigen bezüglich Revaskularisation, antianginösen Strategien etc. unterschied, und lässt somit keine Schlussfolgerung in Bezug auf die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei KHK-Patienten mit Angina pectoris zu.

Die verfügbaren Daten zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse könnten vor allem durch die positive Wirkung von Nicorandil auf die Reduzierung von Krankenhausaufenthalten auf eine Senkung des kardiovaskulären Risikos hinweisen. Allerdings erlauben starke Unsicherheiten in Bezug auf die vorbeugende Wirkung es nicht, Empfehlungen zu geben und ein solches Anwendungsgebiet zu unterstützen. Darüber hinaus überwiegen die nach der Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen gegenüber dem geringfügigen Nutzen für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit stabiler Angina. Daher ist der CHMP der Meinung, dass dieses Anwendungsgebiet aufgrund des Mangels an angemessenen Daten nicht unterstützt ist.

Obgleich die Studie IONA keine angemessene Unterstützung für das Anwendungsgebiet der Prävention darstellt, liefert die Gesamtheit der Daten, einschließlich IONA, eine gute Unterstützung für das neue Anwendungsgebiet der symptomatischen Behandlung, das oben vorgeschlagen ist.

Der CHMP war daher der Ansicht, dass das Anwendungsgebiet der kardiovaskulären Prävention nicht weiter unterstützt wurde.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Die meisten Studien wurden mit 10 mg b.i.d. und danach 20 mg b.i.d. durchgeführt. Daher wurden die Endpunkte für die Dosierung von 20 mg b.i.d. analysiert.

Eine Studie, die von Meany und Kollegen⁸ (1989) unter Beteiligung von 46 Patienten durchgeführt wurde, verglich Nicorandil 10 mg b.i.d. und 20 mg b.i.d. mit Placebo. In dieser Studie war Nicorandil 10 mg b.i.d. bei der Verlängerung der Zeit bis zum Einsetzen von Angina pectoris und bei der Verkürzung der Zeit bis zur Absenkung des ST-Segments um 1 mm so wirksam wie 20 mg b.i.d. Nicorandil 20 mg war bei der Senkung des systolischen Ruheblutdrucks und der Erhöhung der Gesamtbelastungsleistung wirksamer (55 % vs. 94 %). In Anbetracht der niedrigen Anzahl an Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, war es nicht möglich, eine Schlussfolgerung bezüglich der Wirksamkeit von 10 mg b.i.d. im Vergleich zu 20 mg b.i.d. zu ziehen.

Allerdings wurde das wichtige festgestellte Risiko für Ulzerationen (von Magen-Darm-Trakt, Haut, Schleimhaut, Genitalien und Augen) sowie Perforationen, Fisteln und Abszesse anerkannt und seit 1997 überwacht. Anscheinend wurden die meisten Fälle, mit Ausnahme von gastrointestinalen Ulzerationen, für die höhere Dosis von 20 mg/Tag berichtet. Es besteht ein starker Anstieg für Nebenwirkungen, wie etwa Ulzerationen des Magen-Darm-Trakts und der Haut sowie gastrointestinale Blutungen, bei 40 mg/Tag.

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.

Die Anzahl an mit Nicorandil behandelten Patienten pro Dosis ist nicht verfügbar; es ist daher nicht bekannt, ob eine Dosisreduktion eine Reduzierung bei den Ulzerationen ohne Wirksamkeitsverlust ermöglichen würde.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Dosis von 20 mg b.i.d. das Risiko für Ulzerationen anscheinend erhöht und eine sichere Anwendung zur symptomatischen Behandlung nicht garantiert ist. Da keine der durchgeführten Studien eine Wirksamkeit von Dosen unter 20 mg b.i.d. zeigt und die Toxizität dosisabhängig ist und bei 20 mg b.i.d. auftritt, sollte das Anwendungsgebiet folglich aus Sicherheitsgründen auf eine Zweitlinientherapie beschränkt werden, wie in Abschnitt 4.1 empfohlen.

Das Risiko für Ulzerationen wurde hauptsächlich auf Grundlage von Sicherheitsberichten bestimmt, die im Zusammenhang mit dem in den Verkehr gebrachten Arzneimittel erhalten wurden. Die Anzahl der Ereignisse wurde im regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für Nicorandil (Berichtszeitraum: 1. März 2010 bis 28. Februar 2013) nach den verschiedenen Tagesdosen sortiert aufgeführt.

Im Zusammenhang mit Ulzerationen scheinen eine frühzeitige Diagnose und das Absetzen von Nicorandil die angemessenste Maßnahme für eine Heilung und schnelle Rückbildung zu sein. Nach aktuellem Wissen sind eine frühzeitige Diagnose und die Identifizierung der Nicorandil-Behandlung als eine mögliche Ursache für das Auftreten von Ulzerationen die beste Art und Weise, schwereren Ulzerationen vorzubeugen und deren vollständige Rückbildung sicherzustellen. Informationen/Schulungen zur Aufklärung über diese Diagnose sind die beste Maßnahme zur Risikominimierung, die bisher bekannt ist.

Der Schritt einer retrospektiven Beurteilung als Teil des Pharmakovigilanzplans ist eine Voraussetzung für ein tiefgehendes Verständnis der Faktoren, die zur Entwicklung von Ulzerationen führen.

Darüber hinaus ist eine retrospektive PASS-Studie basierend auf einer Patientenkohorte bereits von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen geplant. Die Ziele sind die Quantifizierung der Raten von Ulzerationen bei mit Nicorandil behandelten Patienten (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Magen-Darm-Trakt, Haut, Augen, Schleimhaut und Anus; an einer oder mehreren Stellen) und darauf folgende Erosion, Perforation, Blutung, Abszessbildung, Fisteln und verzögerte Wundheilung unter realen Bedingungen sowie die Feststellung von Untergruppen mit erhöhtem Risiko und anderen Risikofaktoren sowie eine Beurteilung der Dosis-Zeit-Wirkung.

Die Ergebnisse dieser PASS-Studie werden für Q1 2015 erwartet. In der Zwischenzeit wurde vom CHMP anerkannt, dass im Zusammenhang mit Ulzerationen eine frühzeitige Diagnose und das Absetzen von Nicorandil die angemessenste Maßnahme für eine Heilung und schnelle Rückbildung zu sein scheinen.

Gemäß dem im Zuge eines Worksharing-Verfahrens separat beurteilten Risikomanagement-Plan⁹ ist bereits ein Rote-Hand-Brief mit Betonung auf das Risiko von Ulzerationen geplant, der in allen Mitgliedstaaten verbreitet werden soll. Der CHMP ist der Auffassung, dass der Rote-Hand-Brief auch über die wichtigsten Änderungen der Produktinformationen im Anschluss an das Ergebnis dieses Harmonisierungsverfahrens informieren sollte; dies sollte auf nationaler Ebene von jeder zuständigen Behörden entschieden werden, sofern es als notwendig erachtet wird. Aus Gründen der Einheitlichkeit sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen gemeinsamen Rote-Hand-Brief erstellen, wenn dies von der nationalen Behörde gefordert wird. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten die Wirkung dieses Rote-Hand-Briefs nach seiner Verbreitung bewerten.

Der CHMP stellte fest, dass die tägliche Dosis bei asiatischen Patienten niedriger als die bei europäischen Patienten definierte Dosis ist. Das europäische und das asiatische Entwicklungsprogramm wurden unabhängig voneinander in zwei verschiedenen Populationen durchgeführt.

Gemäß der aktuellen ICH-Leitlinie in Bezug auf „Ethnische Faktoren bei der Akzeptierbarkeit ausländischer klinischer Daten“ (*“Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data”*) von 1998 ist

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

die Bewertung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und deren Vergleichbarkeit in den drei Hauptgruppen von Ethnien, die für die ICH-Regionen am wichtigsten sind (Asiaten, Schwarze, Kaukasier), für die Zulassung von Arzneimitteln in den ICH-Regionen von großer Wichtigkeit.

Fünf (5) mg Nicorandil b.i.d. konnten im Vergleich zu Placebo keine objektive Verbesserung bei Belastungstests zeigen. Die statistisch signifikante Überlegenheit einer Einzeldosis von 5 mg gegenüber Placebo wurde nicht als relevante Evidenz für die Wirksamkeit nach wiederholten Dosen erachtet, da es sich einzig um eine akute Gabe handelte und dies nicht das Ziel der Studie war. Dies steht im Gegensatz zum Dosierungsplan in Japan, wo 5 mg b.i.d. die empfohlene Anfangsdosis ist.

Allerdings zeigte sich, dass die 5-mg-Dosis trotz ihrer Wirkung bei japanischen Patienten, mäßige hämodynamische Veränderungen induziert. Neben einem möglichen Unterschied beim Ansprechen zwischen Kaukasiern und Japanern (in Bezug auf das Gewicht) verfügten die meisten Studien, aufgrund derer die Dosis von 5 mg b.i.d. bestimmt wurde, darüber hinaus über offene, unkontrollierte Prüfpläne. Weiterhin wurden in japanischen Studien mit doppelblindem, randomisiertem, kontrolliertem Design höhere Einzeldosen verwendet, d. h. 10 oder 30 mg Nicorandil.

Folglich scheinen die Dosen von 10 und 20 mg b.i.d. den besten Kompromiss zwischen Wirksamkeit und klinischer Akzeptierbarkeit darzustellen. Diese Dosen wurden daher in allen kontrollierten Hauptstudien verwendet. Im Allgemeinen kann festgestellt werden, dass die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen sollte.

Daher konnte die tägliche Dosis von 20 mg nicht verallgemeinert werden. Die tägliche Dosis von asiatischen Patienten kann nicht auf europäische Patienten übertragen werden; dies wurde vom CHMP anerkannt.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK)

Es wird zur Vorbeugung von KHK-Ereignissen keine Dosisempfehlung gegeben und die Produktinformationen werden entsprechend angepasst. Die Dosisempfehlung zur Vorbeugung von KHK-Ereignissen bei Patienten mit stabiler Angina pectoris wurde aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gestrichen.

Kinder und Jugendliche

Gemäß der Leitlinie für Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (vom September 2009) sollten verfügbare Informationen zu Kindern und Jugendlichen unter Verwendung der Standardformulierungen in Abschnitt 4.2 zusammengefasst werden. Der folgende Satz wurde in Bezug auf Kinder und Jugendliche empfohlen:

<Phantasiebezeichnung> wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da seine Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe nicht erwiesen ist.

Art der Anwendung

Dieser Abschnitt wurde deutlicher gemacht, indem nun darauf hingewiesen wird, dass die Tabletten erst kurz vor der Einnahme aus dem Blisterstreifen genommen werden dürfen (mit Kreuzverweisen auf die Abschnitte 4.4 und 6.4), da sie durch Feuchtigkeit beeinträchtigt werden, und indem erwähnt wird, dass bei Einnahme mit Nahrung die Wirkung ausbleibt.

Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen

Es bestanden keine großen Diskrepanzen zwischen den bestehenden Wortlauten der verschiedenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels. Allerdings wurden zwei Gegenanzeigen in Bezug auf das Risiko für akute Lungenödeme und Hypovolämie in diesen Abschnitt aufgenommen.

Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ursprünglich war ein Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel als Gegenanzeige enthalten. Allerdings beruhte dies auf begrenzter Evidenz aus der Literatur¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Nicorandil könnte über die funktionelle Nitrogruppe wirken, was der Auslöser von Methämoglobinämie durch einen Oxidationsprozess zu sein scheint. Allerdings ist der CHMP der Ansicht, dass der Grad des Oxidationsprozesses nicht klinisch relevant ist, da nur ein Einzelfall von Methämoglobinämie im Zusammenhang mit der Anwendung von Nicorandil berichtet wurde. Daher wird eine Gegenanzeige nicht als gerechtfertigt erachtet. Allerdings wurde vom CHMP ein Warnhinweis gefordert. Dieser sollte widerspiegeln, dass Nicorandil bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel mit Vorsicht angewendet werden sollte, da dies beruhend auf dem theoretischen Mechanismus, der diesen Prozess durch den Metabolismus organischer Nitrate, der zur Bildung von Nitriten führt, auslöst, zu einer Methämoglobinämie führen könnte.

Darüber hinaus untersuchten zwei hämodynamische Studien (SG 002 und EMD 034) die hämodynamischen Wirkungen oraler Einzeldosen von Nicorandil (40 mg, 60 mg, 80 mg) bei insgesamt 21 pharmakodynamisch beurteilbaren Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (N.Y.H.A.-Klasse III und IV). Bei Studie SG 002 handelte es sich um eine offene, nicht-kontrollierte Studie und bei Studie EMD 034 um eine doppelblinde, randomisierte Cross-Over-Studie. Die hämodynamischen Ergebnisse führten zu der Schlussfolgerung, dass Nicorandil bei den beurteilten Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (KHV) einen Nutzen zeigte, dadurch dass es eine entlastende Wirkung hatte und die Pumpfunktion des Herzens verbesserte.

Die Senkung der Vorlast war verhältnismäßig wichtiger als die der Nachlast. Die Wirkung auf die venöse Kapazität war geringer als bei Nitraten. Eine posturale Hypotonie wurde beobachtet, allerdings nur bei der ersten Gabe, ungeachtet ob 40 oder 60 mg.

Allerdings liegen keine verfügbaren Daten in Bezug auf die Wirksamkeit wiederholter oraler Gaben von Nicorandil bei Patienten mit Herzinsuffizienz der N.Y.H.A.-Klassen III und IV vor.

Es besteht ein Mangel an klinischen Daten zur Sicherheit der Anwendung von Nicorandil bei Herzinsuffizienz der N.Y.H.A.-Klassen III und IV. Der CHMP forderte daher von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen, in den Wortlaut aufzunehmen, dass Nicorandil bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden sollte.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicorandil kann Hyperkaliämie induzieren. Hyperkaliämie tritt im Zusammenhang mit NSAID selten auf. Es tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit spezifischen Risikofaktoren auf, wie etwa jenen, die Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumsparende Diuretika erhalten.

Daher kann die gleichzeitige Verabreichung von Nicorandil zusammen mit NSAID das Risiko von Hyperkaliämie aufgrund einer synergistischen Wirkung erhöhen.

Nicorandil kann zudem gastrointestinale Ulzerationen, Perforationen und Blutungen induzieren; daher kann die gleichzeitige Verabreichung von Nicorandil zusammen mit NSAID das Risiko für gastrointestinale Ulzerationen, Perforationen und Blutungen aufgrund einer synergistischen Wirkung erhöhen. NSAID können zu einem klinisch bedeutenden Schaden des Gastrointestinaltrakts führen, dadurch dass sie die Inzidenz von Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts und Perforationen erhöhen, obwohl schwere Komplikationen und Todesfälle relativ selten auftreten. Sie sind außerdem mit einem Schaden des distalen Dünndarms und des Dickdarms assoziiert.

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

Daher empfiehlt der CHMP die Aufnahme einer Angabe in Bezug auf die Wechselwirkung mit NSAID für diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie eines Kreuzverweises auf Abschnitt 4.4.

Bei Patienten, die gleichzeitig NSAID erhalten, einschließlich Acetylsalicylsäure in Dosen sowohl zur kardiovaskulären Prävention als auch zur Entzündungshemmung, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen, wie etwa gastrointestinale Ulzerationen, Perforationen und Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten, wenn Nicorandil in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, welche die Kaliumspiegel erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Der CHMP empfahl auch, die Informationen darüber, dass keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Nicorandil und Acenocumarol bestehen, in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit einem Kreuzverweis auf Abschnitt 4.4 aufzunehmen, um den Arzt auf das Risiko von Ulzerationen und damit in Zusammenhang stehenden Blutungen hinzuweisen.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Dieser Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde insofern harmonisiert, dass nun die entsprechenden verfügbaren Informationen widerspiegelt sind.

Der Wirkmechanismus von Nicorandil als ein Nicotinamid-Ester wurde deutlich gemacht und der Wortlaut harmonisiert.

Nicorandil ist ein vasodilatatorisches Mittel mit zwei Wirkmechanismen, die zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur sowohl des venösen als auch des arteriellen Teils der Blutgefäße führen. Es besitzt eine kaliumkanalöffnende Wirkung. Diese Aktivierung der Kaliumkanäle induziert eine vaskuläre Hyperpolarisation der Zellmembran mit entspannender Wirkung auf die Arterienwandmuskulatur, was somit zur arteriellen Dilatation und Senkung der Nachlast führt. Darüber hinaus führt die Aktivierung der Kaliumkanäle zu einer kardioprotektiven Wirkung, indem eine ischämische Prækonditionierung nachgeahmt wird.

Durch seine funktionelle Nitrogruppe entspannt Nicorandil zudem die glatte Gefäßmuskulatur, insbesondere im Venensystem über einen Anstieg des intrazellulären cyclischen Guanosinmonophosphats (GMP). Dies hat ein erhöhtes Pooling bei den Kapazitätsgefäßen mit einer Senkung der Vorlast zur Folge.

Es hat sich gezeigt, dass Nicorandil einen direkten Einfluss auf die Koronararterien (sowohl im normalen als auch im stenotischen Segment) hat, ohne zu einem Steal-Phänomen zu führen. Weiterhin senkt die Reduzierung des enddiastolischen Drucks und der Wandspannung die extravaskuläre Komponente der vaskulären Resistenz. Und dies führt abschließend zu einer verbesserten Sauerstoffbilanz im Herzmuskel und einem verbesserten Blutfluss in den poststenotischen Bezirken des Herzmuskels.

Darüber hinaus zeigte Nicorandil in In-vitro- und In-vivo-Studien eine spasmolytische Wirkung und reversiert Koronarspasmen, die durch Methacholin oder Noradrenalin induziert wurden.

Nicorandil hat keine direkte Wirkung auf die Kontraktilität des Herzmuskels.

Die Ergebnisse der Studie IONA wurden zusammengefasst, wobei für beide Arzneimittelgruppen der gleiche Wortlaut benutzt wurde. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei der Studie IONA um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie handelte, an der 5 126 Patienten im Alter von über 45 Jahren mit chronischer stabiler Angina teilnahmen, die mit antianginösen Standardtherapien behandelt wurden und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unterliegen, definiert als Myokardinfarkt oder Koronararterienbypassoperation in der Vergangenheit oder durch Angiographie bestätigte koronare Herzkrankheit oder einem positiven Belastungstest in den vorangegangenen zwei Jahren. Zudem bestand eines der folgenden Kriterien: linksventrikuläre Hypertrophie im EKG,

linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 45\%$ oder eine enddiastolische Dimension von $> 55\text{ mm}$, Alter ≥ 65 , Diabetes, Hypertonie, periphere Gefäßerkrankung oder zerebrovaskuläre Erkrankung.

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Dieser Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde insofern harmonisiert, dass nun die entsprechenden verfügbaren Informationen deutlich gemacht und harmonisiert sind.

Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit

Dieser Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde insofern harmonisiert, dass nun die entsprechenden verfügbaren Informationen widergespiegelt sind. Die Schädigung der Fruchtbarkeit und die Embryotoxizität sowie die peri- und postnatale Toxizität wurden deutlich gemacht.

Etikettierung

Die Etikettierung wurde während dieses Verfahrens überprüft. Es wurden keine Änderungen vorgenommen.

Packungsbeilage

Nachdem alle Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels abgeschlossen wurden, wurden Änderungen an der Packungsbeilage vorgenommen. Der CHMP stimmte dem Wortlaut der endgültigen Packungsbeilage zu.

Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Aufgrund der Beurteilung der Vorschläge und der Antworten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie der Diskussionen innerhalb des Ausschusses verabschiedete der CHMP die harmonisierten Produktinformationen für Ikorel und zugehörige Bezeichnungen sowie Dancor und zugehörige Bezeichnungen.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Geltungsbereich der Befassung war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden basierend auf der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses beurteilt –

war der CHMP daher der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ikorel und zugehörigen Bezeichnungen sowie Dancor zugehörigen Bezeichnungen als positiv zu erachten ist. Der CHMP verabschiedete ein positives Gutachten, in dem er die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen empfiehlt, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III des Gutachtens des CHMP für Ikorel und zugehörige Bezeichnungen sowie Dancor und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) aufgeführt sind.