

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του **Ikorel** και του **Dancor** και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους (βλ. παράρτημα I)

Η νικορανδίλη είναι αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της στηθάγχης. Ο διπλός μηχανισμός δράσης της νικορανδίνης προκαλεί χαλάρωση των λείων μυών των αγγείων. Η διάνοιξη των διαύλων καλίου προκαλεί τη διαστολή των αρτηριών, μειώνοντας συνεπώς το μεταφορτίο, ενώ το νιτρικό άλας που περιέχει συμβάλλει στη χαλάρωση των φλεβών και στη μείωση του προφορτίου. Η νικορανδίλη έχει άμεση επίδραση στις στεφανιαίες αρτηρίες χωρίς να προκαλεί φαινόμενο υποκλοπής. Η συνολική της δράση βελτιώνει τη ροή του αίματος σε μεταστενωτικές περιοχές και το ισοζύγιο οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με τις εμπορικές ονομασίες Ikorel και Dancor έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στα ακόλουθα κράτη μέλη της ΕΕ: Αυστρία, Δανία, Γαλλία, Ιρλανδία, Κάτω Χώρες, Πορτογαλία και Ηνωμένο Βασίλειο. Επίσης, διατίθενται στην ΕΕ και με άλλες εμπορικές ονομασίες: Adancor, Angicor και Nicorandil Zentiva. Η σύνθεση και ανάπτυξη της νικορανδίνης πραγματοποιήθηκε από την Chugai Pharmaceutical Co., Ltd το 1975 ως προϊόν στεφανιαίας αγγειοδιαστολής.

Λόγω των αποκλιουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Ikorel και το Dancor και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους, τα εν λόγω προϊόντα συμπεριλήφθηκαν στον κατάλογο προϊόντων των οποίων η ΠΧΠ χρήζει εναρμόνισης, βάσει αιτήματος της συντονιστικής ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh). Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στη γραμματεία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων/ Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (EMA/CHMP) την εκκίνηση επίσημης διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, με σκοπό να διευθετήσει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων πληροφοριών του προϊόντος για τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις πληροφορίες των προϊόντων σε ολόκληρη την ΕΕ.

Πραγματοποιήθηκαν συνεδριάσεις, οι οποίες προηγήθηκαν της διαδικασίας παραπομπής, μεταξύ του EMA και των κατόχων της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ). Η CHMP απέστειλε στον ΚΑΚ κατάλογο ερωτήσεων, επισημαίνοντας τις παραγράφους των ΠΧΠ όπου παρατηρούνται αποκλίσεις. Αρκετές παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος αξιολογήθηκαν και επαναδιατυπώθηκαν. Στη συνέχεια συνοψίζονται τα βασικά σημεία που εξετάστηκαν στο πλαίσιο της εναρμόνισης των διαφόρων παραγράφων της ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

i. Στηθάγχη

Η νικορανδίλη έχει διπλή φαρμακολογική επίδραση: ενεργοποιεί τους ευαίσθητους στην ATP διαύλους καλίου εσωτερικής ανόρθωσης και (κατά τρόπο παρόμοιο με τη νιτρογλυκερίνη) αυξάνει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου. Το αποτέλεσμα αυτών των δύο διαδικασιών είναι η μείωση του προφορτίου και του μεταφορτίου της κοιλίας.

Στο πλαίσιο του κλινικού προγράμματος η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στη μέτρηση της αντιστηθαγγχικής δράσης κατά τις δοκιμές άσκησης. Το βασικό αντικειμενικό κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν η ικανότητα άσκησης σε σχέση με τον χρόνο εμφάνισης της στηθάγχης, τη συνολική διάρκεια άσκησης και τον χρόνο κατάσπασης του διαστήματος ST στο 1 mm. Πέρα από τις αντιστηθαγγχικές της ιδιότητες, η νικορανδίλη θεωρείται ότι έχει και καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες.

Αρκετές κλινικές μελέτες^{1,2,3,4} σε ασθενείς με στηθάγχη έχουν δείξει ότι η θεραπεία με νικορανδίλη 10 και 20 mg δύο φορές την ημέρα παρατείνει τον χρόνο εμφάνισης ισχαιμίας κατά τη διάρκεια της άσκησης, καθώς και τη συνολική διάρκεια της άσκησης.

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.

Η αντιισχαιμική δράση της νικορανδιλής φαίνεται να είναι συγκρίσιμη με αυτήν της διλτιαζέμης, της νιφεδιπίνης, των νιτρικών αλάτων και της προπρανολόλης.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής των 6 έως 8 ωρών επιτρέπει τη χορήγηση του φαρμάκου δύο φορές την ημέρα και οι συνολικές ημερήσιες δόσεις μεταξύ 10 και 40 mg αποδείχθηκαν αποτελεσματικές σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη.

Συνολικά, η νικορανδίλη έχει μέτρια αποτελεσματικότητα στη βελτίωση της ικανότητας άσκησης έναντι του εικονικού φαρμάκου και φαίνεται να είναι συγκρίσιμη με άλλες αντιστηθαγχικές θεραπείες.

Οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας για τη διαχείριση της σταθερής στηθάγχης⁵ που δημοσιεύθηκαν το 2013 περιλαμβάνουν τις ακόλουθες συστάσεις σχετικά με τη χρήση της νικορανδιλής στο πλαίσιο φαρμακολογικής θεραπείας για τη βελτίωση των συμπτωμάτων ή/και τη μείωση της ισχαιμίας σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη:

- Σε περίπτωση δυσανεξίας σε βήτα αποκλειστές ή μη αποτελεσματικής μονοθεραπείας με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: χρησιμοποιήστε νιτρικά άλατα μακράς δράσης, ή νικορανδίλη (κατηγορία I, επίπεδο τεκμηρίωσης C).
- Σε περίπτωση που η μονοθεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή η συνδυαστική θεραπεία (αποκλειστές διαύλων ασβεστίου με βήτα αποκλειστές) δεν είναι αποτελεσματικές, αντικαταστήστε τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου με νιτρικά άλατα μακράς δράσης ή νικορανδίλη. Φροντίστε με προσοχή ώστε να αποφύγετε την ανεκτικότητα στα νιτρικά άλατα (κατηγορία IIb, επίπεδο τεκμηρίωσης C).

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι για τη θεραπεία της συμπτωματικής σταθερής στηθάγχης η νικορανδίλη πρέπει να χορηγείται ως δευτερεύουσα επιλογή. Η προτεινόμενη ένδειξη πρέπει να αναθεωρηθεί ως ακολούθως:

Το <επινοηθείσα ονομασία> ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σταθερή στηθάγχη των οποίων η κατάσταση δεν ελέγχεται επαρκώς ή παρουσιάζουν αντένδειξη ή δυσανεξία στις θεραπείες πρώτης γραμμής για τη στηθάγχη (όπως βήτα αποκλειστές ή/και ανταγωνιστές ασβεστίου).

ii. Πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία καρδιακή νόσο

Η αποτελεσματικότητα της νικορανδιλής σε ό,τι αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη αποδεικνύεται κυρίως στη βασική μελέτη IONA⁶ και την υποστηρικτική μελέτη Nishimura⁷ (2009), όπου ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν πολύ μικρός για την επαρκή αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στα τελικά σημεία νοσηρότητας-θνησιμότητας. Στις άλλες μελέτες δεν μετείχαν ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και, ως εκ τούτου, δεν κρίνονται συναφείς για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της νικορανδιλής στη θεραπεία της στηθάγχης.

Η μελέτη IONA είναι η μοναδική που έδειξε ευεργετική επίδραση της νικορανδιλής στο πλαίσιο συνήθους αντιστηθαγχικής θεραπείας για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. Ωστόσο, το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ανεπαρκές καθώς περιλάμβανε το κριτήριο «μείωση

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

της νοσηλείας», το οποίο αποτελεί υποκειμενικό κριτήριο καρδιαγγειακής πρόληψης σε ασθενείς με στηθάγχη που πάσχουν από στεφανιαία καρδιακή νόσο. Επιπλέον, η συνισταμένη των 3 ετερογενών κριτηρίων του πρωτεύοντος τελικού σημείου, ήτοι καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου και νοσηλεία, καθορίζεται κυρίως από τη μείωση της νοσηλείας η σημασία της οποίας είναι οριακή ($p=0,014$). Εξάλλου, το δευτερεύον τελικό σημείο, δηλαδή η συνισταμένη του καρδιαγγειακού θανάτου και εμφράγματος του μυοκαρδίου, δεν είναι στατιστικά σημαντική και,

ως εκ τούτου, επιβεβαιώνει την ανεπάρκεια και τη μη συνάφεια του πρωτεύοντος τελικού σημείου. Επιπλέον, η συμμετοχή πληθυσμού με περιορισμένη επαναγγείωση αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για τη μελέτη.

Η μελέτη IONA διενεργήθηκε σε χρονική περίοδο κατά την οποία η συνήθης θεραπεία για τη διαχείριση ασθενών με στεφανιαία καρδιακή νόσο ήταν διαφορετική από αυτήν που εφαρμόζεται στις μέρες μας σε ό,τι αφορά την επαναγγείωση, τις αντιστηθαγχικές στρατηγικές κ.λπ., γεγονός που δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με στηθάγχη οι οποίοι πάσχουν από στεφανιαία καρδιακή νόσο.

Τα διαθέσιμα δεδομένα για την καρδιαγγειακή πρόληψη ενδέχεται να υποδηλώνουν ευνοϊκή επίδραση της νικορανδίλης στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως με τη μείωση της νοσηλείας. Ωστόσο, οι σημαντικές αβεβαιότητες που εγείρει η συγκεκριμένη προληπτική επίδραση δεν επιτρέπουν τη διατύπωση σύστασης και δεν μπορούν να υποστηρίξουν μια τέτοια ένδειξη. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο της μετεγκριτικής εμπειρίας υπερτερούν του οριακού οφέλους σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη όσον αφορά την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων. Συνεπώς, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η συγκεκριμένη ένδειξη δεν τεκμηριώνεται λόγω έλλειψης κατάλληλων δεδομένων.

Παρότι η μελέτη IONA δεν παρέχει επαρκή δεδομένα για τη στήριξη της ένδειξης που αφορά την πρόληψη, το σύνολο των δεδομένων, περιλαμβανομένης της μελέτης IONA υποστηρίζουν επαρκώς τη νέα προτεινόμενη ένδειξη συμπτωματικής θεραπείας.

Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η ένδειξη καρδιαγγειακής πρόληψης δεν υποστηρίζεται πλέον.

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι περισσότερες μελέτες διενεργήθηκαν με τη χορήγηση 10 mg δύο φορές την ημέρα και στη συνέχεια 20 mg δύο φορές την ημέρα. Επομένως, τα τελικά σημεία αναλύθηκαν για τη δοσολογία των 20 mg δύο φορές την ημέρα.

Η μελέτη που διενεργήθηκε από τους Meany et al.⁸ (1989) σε 46 ασθενείς, συνέκρινε τη νικορανδίλη 10 mg δύο φορές την ημέρα και 20 mg δύο φορές την ημέρα με εικονικό φάρμακο. Σε αυτήν την μελέτη, η νικορανδίλη 10 mg δύο φορές την ημέρα ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη δόση των 20 mg δύο φορές την ημέρα στην αύξηση του χρόνου μέχρι την εκδήλωση της στηθάγχης και στη μείωση του χρόνου κατάσπασης του διαστήματος ST στο 1 mm. Η νικορανδίλη 20 mg ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε κατάσταση ηρεμίας και στην αύξηση του συνολικού φορτίου άσκησης (55% έναντι 94%). Λαμβάνοντας υπόψη τον μικρό αριθμό ασθενών που μετείχαν στη μελέτη, δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί κάποιο πόρισμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της δόσης των 10 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της δόσης των 20 mg δύο φορές την ημέρα.

Ωστόσο, σημαντικοί κίνδυνοι εξέλκωσης (στο γαστρεντερικό σύστημα, στο δέρμα, στους βλεννογόνους, στα γεννητικά όργανα και στους οφθαλμούς) και διατρήσεων, σχηματισμού συριγγίων και αποστημάτων έχουν διαπιστωθεί και παρακολουθούνται από το 1997. Τα περισσότερα περιστατικά, πέραν των γαστρεντερικών εξελκώσεων, φαίνεται ότι αναφέρθηκαν με δόσεις υψηλότερες από 20 mg/ημέρα. Με τη

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.

δόση των 40 mg την ημέρα παρατηρείται σημαντική αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως γαστρεντερικής εξέλκωσης, εξέλκωσης του δέρματος, γαστρεντερικής αιμορραγίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τον ακριβή αριθμό των ασθενών ανά δοσολογικό σχήμα νικορανδιλής. Συνεπώς, δεν είναι γνωστό εάν η μείωση της δόσης μπορεί να επιφέρει μείωση της εξέλκωσης χωρίς να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η δόση των 20 mg δύο φορές την ημέρα αυξάνει τον κίνδυνο εξέλκωσης και δεν εγγυάται την ασφαλή χρήση στο πλαίσιο συμπτωματικής θεραπείας. Συνεπώς, καθώς καμία από τις διενεργηθείσες μελέτες δεν έδειξε αποτελεσματικότητα με δόσεις χαμηλότερες των 20 mg δύο φορές την ημέρα και καθώς η τοξικότητα είναι δοσοεξαρτώμενη και παρατηρείται με τη δόση των 20 mg δύο φορές την ημέρα, η ένδειξη πρέπει να αφορά μόνο θεραπεία δεύτερης γραμμής, όπως συνιστάται για λόγους ασφαλείας στην παράγραφο 4.1.

Στον προσδιορισμό του κινδύνου εξελκώσεων συνέβαλαν οι εκθέσεις ασφάλειας που υποβλήθηκαν για το φαρμακευτικό προϊόν μετά τη διάθεσή του στην κυκλοφορία. Η καταμέτρηση περιστατικών με βάση τις διάφορες ημερήσιες δόσεις συμπεριλήφθηκε στις προηγούμενες εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για τη νικορανδίλη (περίοδος αναφοράς 01 Μαρτίου 2010 έως 28 Φεβρουαρίου 2013).

Σε ό,τι αφορά τις εξελκώσεις, η έγκαιρη διάγνωσή τους και η διακοπή χορήγησης νικορανδιλής φαίνεται να αποτελούν το πλέον κατάλληλο μέτρο για την επούλωση και την ταχεία ανάρρωση. Σύμφωνα με τις τρέχουσες γνώσεις, για την πρόληψη σοβαρότερων εξελκώσεων και τη διασφάλιση της ανάρρωσης η καλύτερη λύση είναι η έγκαιρη διάγνωση και ο προσδιορισμός της θεραπείας με νικορανδίλη ως πιθανής αιτίας πρόκλησης της εξέλκωσης. Το καλύτερο μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου είναι η ορθή πληροφόρηση και εκπαίδευση που συμβάλλουν στην πληρέστερη γνώση και επιτρέπουν μια τέτοια διάγνωση.

Για τη βαθύτερη κατανόηση των παραγόντων που οδηγούν στην ανάπτυξη εξελκώσεων απαιτείται μια αναδρομική αξιολόγηση στο πλαίσιο του σχεδίου φαρμακοεπαγρύπνησης.

Επιπλέον, οι ΚΑΚ έχουν ήδη προγραμματίσει τη διενέργεια μιας μελέτης ασφάλειας μετά τη χορήγηση άδειας (PASS), με τη μορφή αναδρομικής μελέτης σε κοόρτη ασθενών. Στόχοι της μελέτης αυτής είναι η ποσοτικοποίηση των εξελκώσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν νικορανδίλη (όπου περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, εξελκώσεις στο γαστρεντερικό σύστημα, στο δέρμα, στους οφθαλμούς, στους βλεννογόνους, στον πρωκτό, μεμονωμένα ή σε πολλαπλά σημεία), καθώς και των επακόλουθων διαβρωτικών αλλοιώσεων, διατρήσεων, αιμορραγιών, σχηματισμού αποστημάτων, συριγγίων και καθυστερημένης επούλωσης τραυμάτων σε πραγματικές συνθήκες, σε συνδυασμό με τον προσδιορισμό των υποομάδων ασθενών υψηλού κινδύνου, τον προσδιορισμό άλλων παραγόντων κινδύνου και την αξιολόγηση της επίδρασης της δόσης και του χρόνου.

Τα αποτελέσματα της εν λόγω μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας αναμένονται το πρώτο τρίμηνο του 2015. Εν τω μεταξύ, η CHMP αναγνώρισε ότι, σε ό,τι αφορά την εξέλκωση, η έγκαιρη διάγνωση και η διακοπή της νικορανδιλής φαίνεται να είναι το πλέον κατάλληλο μέτρο για την επούλωση και την ταχεία ανάρρωση.

Σύμφωνα με το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου που αξιολογήθηκε ξεχωριστά στο πλαίσιο διαδικασίας συνεργασίας⁹, έχει ήδη δρομολογηθεί η αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) σε όλα τα κράτη μέλη στην οποία θα τονίζεται ο κίνδυνος εξέλκωσης. Η CHMP θεωρεί ότι η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει επίσης να τους ενημερώνει σχετικά με τις βασικές αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος μετά από την ολοκλήρωση της διαδικασίας εναρμόνισης. Μια τέτοια απόφαση πρέπει να ληφθεί σε εθνικό επίπεδο από τις αρμόδιες εθνικές αρχές, εφόσον κρίνεται απαραίτητο. Για λόγους συνεκτικότητας, οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλουν μια κοινή άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, εφόσον κάτι τέτοιο ζητηθεί από την αρμόδια εθνική αρχή. Μετά την αποστολή, οι ΚΑΚ πρέπει να αξιολογήσουν τον αντίκτυπο της εν λόγω επιστολής.

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

Η CHMP επεσήμανε ότι η ημερήσια δόση σε ασθενείς που ανήκαν στην Ασιατική φυλή είναι μικρότερη από αυτήν που ορίζεται για τους Ευρωπαίους ασθενείς. Το ευρωπαϊκό και ασιατικό πρόγραμμα ανάπτυξης διενεργήθηκαν ξεχωριστά στους δύο αντίστοιχους πληθυσμούς.

Όπως ορίζεται στην ισχύουσα οδηγία της διεθνούς διάσκεψης εναρμόνισης (ICH) με τίτλο «Εθνοτικοί παράγοντες για την αποδοχή ξένων κλινικών δεδομένων» που εκδόθηκε το 1998, η αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών δεδομένων και η συγκρισιμότητά τους στις τρεις μείζονες φυλετικές ομάδες με τη μεγαλύτερη συνάφεια προς τις περιοχές της ICH (ασιατική, μαύρη, καυκάσια) είναι σημαντική για την καταχώριση των φαρμάκων στις περιοχές αυτές.

Η δόση των πέντε (5) mg νικορανδίλης δύο φορές την ημέρα δεν έδειξε κάποια αντικειμενική βελτίωση στις επιδόσεις άσκησης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η στατιστικά σημαντική ανωτερότητα της εφάπαξ δόσης των 5 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου δεν κρίθηκε ως συναφής απόδειξη της αποτελεσματικότητας μετά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων, καθώς επρόκειτο μόνο για οξεία χορήγηση, κάτι το οποίο δεν αποτελούσε αντικείμενο της συγκεκριμένης μελέτης. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με το δοσολογικό σχήμα που ακολουθείται στην Ιαπωνία, όπου τα 5 mg δύο φορές την ημέρα αποτελούν τη συνιστώμενη δόση έναρξης.

Ωστόσο, παρότι η δόση των 5 mg είναι δραστική σε Ιάπωνες ασθενείς, έχει δείξει ότι επιφέρει μέτριες αιμοδυναμικές αλλαγές. Επιπλέον, πέρα από την πιθανή διαφορά στην απόκριση μεταξύ Καυκάσιων και Ιαπώνων (σε ό,τι αφορά το βάρος), οι περισσότερες από τις μελέτες με βάση τις οποίες προσδιορίστηκε η δόση των 5 mg δύο φορές την ημέρα, ήταν ανοιχτές μη ελεγχόμενες μελέτες. Άλλωστε, στις ιαπωνικές μελέτες με διπλό τυφλό τυχαιοποιημένο ελεγχόμενο σχεδιασμό χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες εφάπαξ δόσεις, των 10 ή 30 mg νικορανδίλης.

Κατά συνέπεια, οι δόσεις των 10 και 20 mg δύο φορές την ημέρα φαίνεται ότι συνδυάζουν καλύτερα την αποτελεσματικότητα και την κλινική αποδεκτότητα. Ως εκ τούτου, οι δόσεις αυτές χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις μείζονες ελεγχόμενες δοκιμές. Εν γένει, μπορεί να υποστηριχθεί ότι η θεραπεία πρέπει να χορηγείται με την μικρότερη αποτελεσματική δόση.

Συνεπώς, η ημερήσια δόση των 20 mg δεν μπορεί να γενικευθεί. Η ημερήσια δόση σε Ασιάτες ασθενείς δεν μπορεί να παρεκταθεί σε Ευρωπαίους ασθενείς, κάτι που έγινε αποδεκτό από τη CHMP.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο

Καμία σύσταση δοσολογίας δεν προτείνεται για την πρόληψη συμβάντων στεφανιαίας καρδιακής νόσου και οι πληροφορίες του προϊόντος προσαρμόστηκαν ανάλογα. Οι συστάσεις δοσολογίας για την πρόληψη συμβάντων στεφανιαίας καρδιακής νόσου σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη έχουν διαγραφεί από την ΠΧΠ.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σύμφωνα με την οδηγία για την ΠΧΠ (Σεπτέμβριος 2009), οι διαθέσιμες πληροφορίες για τους παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίστηκαν με βάση τις συνήθεις διατυπώσεις της παραγράφου 4.2. Για τον παιδιατρικό πληθυσμό προτάθηκε η ακόλουθη φράση:

Το <επινοηθείσα ονομασία> δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς διότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του φαρμάκου δεν έχουν τεκμηριωθεί για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Τρόπος χορήγησης

Για τη διευκρίνιση του περιεχομένου της συγκεκριμένης παραγράφου προστέθηκε η διατύπωση ότι τα δισκία δεν πρέπει να απομακρύνονται από το blister (συσκευασία κυψέλης) πριν από τη λήψη τους (με παραπομπές στις παραγράφους 4.4 και 6.4) διότι επηρεάζονται από την υγρασία, ενώ προστέθηκε η αναφορά ότι η πρόσληψη τροφής δεν έχει καμία επίδραση στη δράση του φαρμάκου.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις υφιστάμενες διατυπώσεις των διαφόρων ΠΧΠ. Ωστόσο, στην παράγραφο αυτή προστέθηκαν δύο αντενδείξεις που σχετίζονται με τον κίνδυνο οξέος πνευμονικού οιδήματος και υποογκαιμίας.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στις αντενδείξεις προστέθηκε η αρχική έλλειψη αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Ωστόσο, η προσθήκη αυτή βασίστηκε σε περιορισμένα αποδεικτικά στοιχεία από τη βιβλιογραφία¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Η νικορανδίλη ενδέχεται να δρα εν μέρει μέσω της νιτρικής ρίζας της, η οποία φαίνεται ότι ενεργοποιεί τη μεθαιμοσφαιριναιμία μέσω της οξειδωσης. Ωστόσο, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι το στάδιο οξειδωσης ενδέχεται να μην είναι κλινικά σημαντικό καθώς μόνο ένα περιστατικό μεθαιμοσφαιριναιμίας αναφέρθηκε με τη χρήση της νικορανδίνης. Συνεπώς, η διατύπωση αντένδειξης δεν κρίνεται μεν τεκμηριωμένη, αλλά η CHMP ζήτησε την προσθήκη προειδοποιητικής πρότασης. Σε αυτήν πρέπει να αντικατοπτρίζεται το γεγονός ότι η νικορανδίλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει μεθαιμοσφαιριναιμία σύμφωνα με τον θεωρητικό μηχανισμό ενεργοποίησης της συγκεκριμένης διαδικασίας μέσω του μεταβολισμού των οργανικών νιτρικών αλάτων προκαλώντας τον σχηματισμό νιτρωδών αλάτων.

Επιπλέον, δύο αιμοδυναμικές μελέτες (SG 002 και EMD 034) εξέτασαν τις αιμοδυναμικές επιδράσεις εφάπαξ πόσιμων δόσεων νικορανδίνης (40 mg, 60 mg, 80 mg) σε σύνολο 21 φαρμακοδυναμικά αξιολογήσιμων ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία III και IV κατά NYHA). Η μελέτη SG 002 ήταν μια ανοιχτή μη ελεγχόμενη μελέτη και η μελέτη EMD 034 ήταν μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη. Τα αιμοδυναμικά αποτελέσματα οδήγησαν στη διατύπωση του συμπεράσματος ότι η νικορανδίλη είχε ευεργετική επίδραση στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, επιτυγχάνοντας αποφόρτιση και βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας άντλησης.

Η μείωση του προφορτίου ήταν αναλογικά σημαντικότερη από αυτήν του μεταφορτίου. Η επίδραση στη φλεβική χωρητικότητα ήταν μικρότερη σε σύγκριση με την επίδραση των νιτρικών αλάτων. Ορθοστατική υπόταση παρατηρήθηκε τόσο με τη δόση των 40 όσο και με τη δόση των 60 mg, παρότι εμφανίστηκε μόνο μετά από την πρώτη χορήγηση.

Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης επαναλαμβανόμενων πόσιμων δόσεων νικορανδίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III-IV κατά NYHA.

Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης της νικορανδίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III-IV κατά NYHA είναι ελλιπή. Για τον λόγο αυτό, η CHMP ζήτησε από τους ΚΑΚ να συμπεριλάβουν διατύπωση στην οποία θα αναφέρεται ότι η νικορανδίλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η νικορανδίλη ενδέχεται να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Η υπερκαλιαιμία δεν εμφανίζεται συχνά με τα ΜΣΑΦ. Παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου, όπως οι ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά.

Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χορήγηση νικορανδίνης και ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας λόγω συνεργιστικής επίδρασης.

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

Η νικορανδίλη μπορεί επίσης να προκαλέσει γαστρεντερική εξέλκωση, διάτρηση και αιμορραγία. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση νικορανδίνης και ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής εξέλκωσης, διάτρησης και αιμορραγίας λόγω συνεργιστικής επίδρασης. Τα ΜΣΑΦ μπορούν να προκαλέσουν κλινικά σημαντική βλάβη στη γαστρεντερική οδό, αυξάνοντας τη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών στην άνω γαστρεντερική οδό και διάτρησης, παρότι οι σοβαρές επιπλοκές και τα περιστατικά θανάτου είναι σχετικά σπάνια. Επίσης, έχουν συσχετισθεί με βλάβη στο τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου και στο παχύ έντερο.

Συνεπώς, η CHMP πρότεινε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ μια διατύπωση σχετικά με την αλληλεπίδραση των ΜΣΑΦ, με ταυτόχρονη παραπομπή στην παράγραφο 4.4.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ περιλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, τόσο σε προφυλακτικές δόσεις για καρδιαγγειακά συμβάντα όσο και σε αντιφλεγμονώδεις δόσεις, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών όπως γαστρεντερική εξέλκωση, διάτρηση και αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση νικορανδίνης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η CHMP εισηγήθηκε επίσης να προστεθούν στην ΠΧΠ οι πληροφορίες σχετικά με την απουσία φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ νικορανδίνης και ασενοκουμαρόλης, με παραπομπή στην παράγραφο 4.4, ώστε οι γιατροί να είναι ενήμεροι για τον κίνδυνο εξέλκωσης και παρεπόμενης αιμορραγίας.

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η παρούσα παράγραφος της ΠΧΠ έχει εναρμονιστεί για να συμπεριλάβει τα διαθέσιμα σχετικά στοιχεία.

Διευκρινίστηκε ο μηχανισμός δράσης της νικορανδίνης ως εστέρας νικοτιναμιδίου και εναρμονίστηκε η διατύπωση.

Η νικορανδίλη είναι αγγειοδιασταλτικός παράγοντας με διπλό μηχανισμό δράσης, δηλαδή προκαλεί χαλάρωση του μυϊκού τόνου των λείων μυών τόσο των φλεβικών όσο και των αρτηριακών αγγείων. Η δράση της συνίσταται στη διάνοιξη των διαύλων καλίου. Αυτή η ενεργοποίηση των διαύλων καλίου προκαλεί την υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης των αγγείων με χαλαρωτική επίδραση στους μυς των αρτηριών, με αποτέλεσμα τη διάταση των αρτηριών και τη μείωση του μεταφορτίου. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των διαύλων καλίου, μιμούμενη την ισχαιμική προετοιμασία, έχει καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις.

Λόγω της νιτρικής ρίζας της, η νικορανδίλη χαλαρώνει και τους λείους μυς των αγγείων, ιδίως του φλεβικού συστήματος μέσω της αύξησης της ενδοκυττάριας κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της χωρητικότητας των αγγείων και τη μείωση του προφορτίου.

Όπως έχει αποδειχθεί, η νικορανδίλη έχει άμεση επίδραση στις στεφανιαίες αρτηρίες, τόσο στις φυσιολογικές όσο και σε αυτές με στένωση, χωρίς να προκαλεί φαινόμενο υποκλοπής. Επιπλέον, η μείωση της τελοδιαστολικής πίεσης και της τάσης στα τοιχώματα μειώνει τον εξωαγγειακό παράγοντα της αντίστασης των αγγείων. Εν τέλει, αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα βελτιωμένο ισοζύγιο οξυγόνου στο μυοκάρδιο και βελτίωση της ροής του αίματος στις μεταστενωτικές περιοχές του μυοκαρδίου.

Επιπλέον, η νικορανδίλη έχει δείξει σπασμολυτική δράση σε μελέτες in vitro και in vivo, καθώς και αναστροφή του στεφανιαίου σπασμού που προκαλείται από τη μεθαχολίνη ή τη νοραδρεναλίνη.

Η νικορανδίλη δεν έχει άμεση επίδραση στη συστατικότητα του μυοκαρδίου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης IONA συνοψίστηκαν τηρώντας την ίδια διατύπωση για αμφότερες τις ομάδες προϊόντων. Συνοπτικά, η μελέτη IONA ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διενεργήθηκε σε 5126 ασθενείς ηλικίας άνω των 45 ετών με χρόνια σταθερή

στηθάγχη, οι οποίοι λάμβαναν τις συνήθεις αντιστηθαγγικές θεραπείες και διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάντος λόγω προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα ή στεφανιαίας αρτηριακής νόσου επιβεβαιωμένης με αγγειογραφία, ή λόγω θετικής δοκιμασίας άσκησης κατά τα προηγούμενα δύο έτη. Επιπλέον, οι ασθενείς εμφάνιζαν και κάποιον από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: υπέρτροφια της αριστερής κοιλίας σε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\leq 45\%$, ή τελοδιαστολική διάσταση $> 55\text{mm}$, ηλικία > 65 ετών, διαβήτη, υπέρταση, περιφερική αγγειακή νόσο ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο.

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η παράγραφος αυτή της ΠΧΠ έχει εναρμονιστεί για λόγους αποσαφήνισης και εναρμόνισης των διαθέσιμων στοιχείων.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η παράγραφος αυτή της ΠΧΠ έχει εναρμονιστεί για να συμπεριλάβει τα διαθέσιμα σχετικά στοιχεία. Διευκρινίστηκε η έκπτωση της γονιμότητας, η εμβρυοτοξικότητα και η περιγεννητική και μεταγεννητική τοξικότητα.

Επισήμανση

Η επισήμανση επανεξετάστηκε στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας. Δεν πραγματοποιήθηκαν αλλαγές.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Ακολουθώντας των αλλαγών στην ΠΧΠ, τροποποιήθηκε και το φύλλο οδηγιών χρήσης. Η CHMP ενέκρινε την τελική διατύπωση του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Συμπερασματικά, σύμφωνα με την αξιολόγηση των προτάσεων και των απαντήσεων των ΚΑΚ και κατόπιν των συζητήσεων της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε τα εναρμονισμένα έγγραφα των πληροφοριών του προϊόντος για το Ikorel και το Dancor και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους.

Εκτιμώντας ότι

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Ikorel και του Dancor και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους, είναι θετική. Η CHMP διατύπωσε θετική γνώμη εισηγούμενη για το Ikorel και το Dancor και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους (βλ. παράρτημα I) την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης, σύμφωνα με όσα ορίζονται στο παράρτημα III της γνώμης της CHMP.