

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de la autorización de comercialización**

## Conclusiones científicas

### Resumen general de la evaluación científica de Ikorel y denominaciones asociadas y Dancor y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

El nicorandil es un agente vasodilatador utilizado para tratar la angina de pecho. El nicorandil tiene un mecanismo de acción doble que induce la relajación del músculo liso vascular. La acción de apertura de los canales de potasio provoca vasodilatación arterial, lo que reduce la poscarga, mientras que el componente «nitrato» favorece la relajación venosa y la reducción de la precarga. El nicorandil tiene un efecto directo sobre las arterias coronarias sin producir fenómenos de robo. La acción global mejora el flujo sanguíneo de las regiones post-estenóticas y el equilibrio de oxígeno en el miocardio. Los medicamentos Ikorel y Dancor medicinal están registrados y comercializados en los siguientes Estados miembros de la UE: Austria, Dinamarca, Francia, Irlanda, los Países Bajos, Portugal y el Reino Unido. También se encuentran disponibles en la UE con otros nombres comerciales: Adancor, Angicor y Nicorandil Zentiva. El nicorandil fue sintetizado y desarrollado por Chugai Pharmaceutical Co., Ltd en 1975 como un fármaco para producir vasodilatación coronaria.

Dadas las decisiones nacionales divergentes tomadas por los Estados miembros (EM) con respecto a la autorización de Ikorel y denominaciones asociadas y Dancor y denominaciones asociadas, estos productos se incluyeron en la lista de productos para la armonización del RCP, solicitada por el Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos (CMDh). La Comisión Europea notificó a la secretaria de la Agencia Europea de Medicamentos/Comité de Medicamentos de Uso Humano (EMA/CHMP) el establecimiento de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE con el fin de solucionar las diferencias en las informaciones sobre el producto (IP) autorizadas por procedimientos nacionales para los productos antes mencionados y, en consecuencia, armonizarlas en toda la UE.

Se mantuvieron encuentros previos al arbitraje entre la EMA y los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC). El CHMP presentó una lista de preguntas a los TAC, señalando las secciones del RCP en las que existían divergencias. Se evaluaron y volvieron a redactar diversas secciones del resumen de las características del producto. A continuación se resumen los principales puntos examinados para la armonización de las distintas secciones del RCP.

### **Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas**

#### *i. Angina de pecho*

El nicorandil tiene un efecto farmacológico doble: activa los canales de potasio rectificadores de entrada sensibles al ATP y aumenta la producción de óxido nítrico (similar a la nitroglicerina). El efecto neto es una reducción de la precarga y poscarga ventriculares.

La eficacia en el programa de estudios clínicos se basó en la medición de las tasas de episodios con el tratamiento antianginoso en las pruebas de esfuerzo. El criterio objetivo principal de eficacia fue la capacidad de esfuerzo, en términos de tiempo hasta el comienzo de la angina de pecho, duración total del esfuerzo y tiempo hasta el descenso del segmento ST de 1 mm. Además de estas propiedades antianginosas, el nicorandil posee propiedades cardioprotectoras.

Diversos estudios clínicos<sup>1,2,3,4</sup> en pacientes con angina de pecho han demostrado que nicorandil 10 y 20 mg dos veces al día aumenta el tiempo hasta la aparición de la isquemia de esfuerzo y la duración total del esfuerzo.

---

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

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

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

La actividad antiisquémica del nicorandil parece comparable a la del diltiazem, el nifedipino, los nitratos y el propranolol.

La semivida de 6 a 8 horas permite que la administración dos veces al día, con una dosis diaria total entre 10 y 40 mg, sea eficaz en pacientes con angina de pecho estable crónica.

En conjunto el nicorandil demuestra una eficacia moderada, comparado con placebo, para mejorar la capacidad de esfuerzo, y es comparable a otros tratamientos antianginosos.

Las actuales directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de la angina de pecho estable<sup>5</sup>, elaboradas en 2013, ofrecen las siguientes recomendaciones para el uso de nicorandil como tratamiento farmacológico para mejorar los síntomas o reducir la isquemia en pacientes con angina de pecho estable:

- En caso de falta de eficacia o intolerancia a los betabloqueantes, se intentará la monoterapia con antagonistas del calcio (AC): nitrato de acción prolongada o nicorandil (clase I, nivel de evidencia C).
- Si la monoterapia con AC o el tratamiento de combinación (AC con betabloqueantes) no es eficaz, sustituir el AC por un nitrato de acción prolongada o nicorandil. Se deben extremar las precauciones para evitar la tolerancia al nitrato (clase IIb, nivel de evidencia C).

A tenor de lo anterior, el CHMP opinaba que el nicorandil debe considerarse como tratamiento de segunda línea para la angina estable sintomática. La indicación propuesta debe redactarse de la siguiente manera:

*<Nombre de fantasía> está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que no está adecuadamente controlada o que presentan contraindicaciones o intolerancia a los tratamientos antianginosos de primera línea (como los betabloqueantes y los antagonistas del calcio).*

#### *ii. Prevención de episodios cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) estable .*

La eficacia del nicorandil en pacientes de riesgo cardiovascular con angina de pecho estable se basó principalmente en el estudio fundamental IONA<sup>6</sup> y en el estudio de respaldo Nishimura<sup>7</sup> (2009), que incluyó un número de pacientes demasiado bajo como para evaluar adecuadamente los criterios de valoración de eficacia y morbimortalidad. En otros estudios no se incluyeron pacientes con angina de pecho estable y, por tanto, no son pertinentes para evaluar su eficacia en el tratamiento de este trastorno.

El estudio IONA es el único que demuestra un efecto beneficioso del nicorandil asociado al tratamiento antianginoso estándar para la prevención de episodios cardiovasculares en pacientes con angina de pecho estable. Sin embargo, el criterio principal de valoración es débil ya que incluye el parámetro de «reducción de la hospitalización», que es un parámetro subjetivo de prevención cardiovascular en pacientes con CI y angina de pecho. Además, la combinación de tres parámetros heterogéneos en este criterio principal de valoración (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio (IM) y hospitalización) está dominada principalmente por la reducción de la hospitalización con un nivel de significación mínimo ( $p = 0,014$ ). Por otra parte, el criterio secundario de valoración, la combinación de

---

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

muerte por causa cardiovascular e IM, no alcanza la significación estadística y, por tanto, confirma la debilidad e irrelevancia del criterio principal de valoración.

Por último, este estudio se ve limitado por la inclusión de pacientes con baja revascularización.

El estudio IONA se llevó a cabo en un momento en el que el estándar asistencial del tratamiento de los pacientes con CI difería del actual en cuanto a revascularización, estrategias antianginosas, etc., y no permite extraer conclusiones respecto a la prevención de episodios cardiovasculares para los pacientes con CI y angina de pecho.

Los datos disponibles sobre prevención cardiovascular indicarían un efecto favorable del nicorandil en la disminución del riesgo cardiovascular, principalmente por la reducción de la hospitalización. No obstante, las grandes incertidumbres respecto a su efecto preventivo no permiten realizar ninguna recomendación y no pueden respaldar esa indicación. Además los acontecimientos adversos detectados en las actividades de farmacovigilancia sobrepasan a los escasos beneficios para la prevención de episodios cardiovasculares en pacientes con angina de pecho estable. Por tanto, el CHMP opina que esta indicación no está respaldada, debido a la falta de datos adecuados.

Aunque el estudio IONA no proporciona el respaldo adecuado para una indicación preventiva, el conjunto de los datos, incluidos los del estudio IONA, ofrece un buen respaldo para la nueva indicación sintomática propuesta más arriba.

El CHMP consideró, por tanto, que la indicación de prevención cardiovascular no estaba ya respaldada.

#### **Sección 4.2 - Posología y forma de administración**

En la mayor parte de los estudios se utilizó una pauta posológica de 10 mg dos veces al día, seguida de 20 mg dos veces al día. Así, los criterios de valoración se analizaron para la pauta posológica de 20 mg dos veces al día.

En un estudio realizado por Meany y cols.<sup>8</sup> (1989) con 46 pacientes, se comparó nicorandil 10 mg dos veces al día y 20 mg dos veces al día con placebo. En dicho estudio, nicorandil 10 mg dos veces al día fue tan eficaz como 20 mg dos veces al día para aumentar el tiempo hasta el comienzo de la angina de pecho y para reducir el tiempo hasta el descenso del segmento ST de 1 mm. Nicorandil 20 mg fue más eficaz para reducir la presión arterial sistólica (PAS) en reposo y aumentar la carga total de esfuerzo (55 % frente a 94 %). Teniendo en cuenta el bajo número de pacientes incluidos en este estudio, no fue posible extraer una conclusión sobre la eficacia de la pauta posológica de 10 mg dos veces al día respecto a la de 20 mg dos veces al día.

Sin embargo, existe un riesgo importante de úlceras (gastrointestinales (GI), cutáneas, genitales y oculares) y perforaciones, fístulas y abscesos, que está reconocido y monitorizado desde 1997. Parece que la mayoría de los casos, aparte de la úlceras GI, se han notificado a dosis mayores de 20 mg/día. Existe un aumento destacado de acontecimientos adversos como úlceras GI, úlceras cutáneas y hemorragias GI a dosis de 40 mg/día. El número de pacientes tratados con cada pauta posológica de nicorandil no está disponible; por tanto, se desconoce si una reducción de la dosis disminuiría las úlceras sin pérdida de eficacia.

En definitiva, la dosis de 20 mg dos veces al día aumenta el riesgo de úlceras, lo que no garantiza un uso seguro para un tratamiento sintomático. Por tanto, como ninguno de los estudios realizados demuestra la eficacia a dosis inferiores a 20 mg dos veces al día y dado que la toxicidad depende de la dosis y que es evidente en dosis de 20 mg dos veces al día, la indicación debe restringirse al tratamiento de segunda línea, como se recomienda en la sección 4.1, por motivos de seguridad.

---

<sup>8</sup> 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.

El riesgo de úlcera se estableció principalmente a partir de los informes sobre seguridad recibidos en relación con los productos comercializados. Se presentaron recuentos de episodios para las distintas dosis diarias en el anterior informe periódico de seguridad del nicorandil (periodo del 1 de marzo de 2010 al 28 de febrero de 2013).

En el caso de las úlceras, el diagnóstico precoz y la retirada del nicorandil fueron las medidas más adecuadas para conseguir la cicatrización y una rápida recuperación del paciente. Con los conocimientos actuales, el diagnóstico precoz y la identificación del tratamiento con nicorandil como una posible causa de la aparición de úlceras son las mejores medidas para impedir su agravamiento y garantizar la recuperación. La mejor medida de minimización del riesgo identificada hasta el momento es la información/formación para adquirir unos conocimientos que permitan el diagnóstico.

La etapa de la evaluación retrospectiva como parte del plan de farmacovigilancia es un requisito para la plena comprensión de los factores que inducen la aparición de úlceras.

Además, los TAC ya tienen previsto realizar un PASS con carácter retrospectivo basado en una cohorte de pacientes. Su objetivo es cuantificar las tasas de úlceras en pacientes tratados con nicorandil (incluidas, entre otras, las gastrointestinales, cutáneas, mucosas y anales, así como las localizaciones únicas o múltiples), además de la consiguiente erosión, perforación, hemorragia, formación de abscesos y fístulas y retraso en la cicatrización de las heridas en un contexto real, junto con la identificación de subgrupos de alto riesgo y de otros factores de riesgo, y una evaluación de la dosis y el efecto temporal.

Los resultados del PASS estarán disponibles en el primer trimestre de 2015. Mientras tanto, en el caso de las úlceras, el CHMP reconoce que el diagnóstico precoz y la retirada del nicorandil son las medidas más adecuadas para conseguir la cicatrización y una rápida recuperación del paciente.

De acuerdo con el plan de gestión de riesgos evaluado de forma independiente en un procedimiento de división del trabajo<sup>9</sup>, ya se ha previsto difundir a todos los Estados miembros una DHPC que haga hincapié en el riesgo de úlceras. El CHMP cree que la DHPC debe informar también sobre las principales modificaciones en la información sobre el producto, tras la conclusión de este procedimiento de armonización; las autoridades sanitarias competentes de cada Estado tomarán la decisión, si lo consideran necesario. Por coherencia, los TAC deben elaborar una DHPC común, si lo exige la autoridad sanitaria nacional. Los TAC evaluarán la repercusión de esta DHPC después de su envío.

El CHMP señaló que la dosis diaria para los pacientes asiáticos es inferior a la determinada para los pacientes europeos. Los planes de desarrollo europeos y asiáticos se han realizado de forma independiente en dos poblaciones diferentes.

Como se especifica en las directrices actuales de la ICH, en el epígrafe «Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data» de 1998, la evaluación de la farmacocinética y la farmacodinámica y su comparabilidad en los tres grupos étnicos principales del ámbito geográfico de la ICH (asiáticos, negros y caucásicos) es crítica para el registro de los medicamentos en dichas regiones.

Cuando se comparó con placebo, nicorandil 5 mg dos veces al día no demostró ninguna mejora objetiva en la capacidad de esfuerzo. La significación estadística de la superioridad de una sola dosis de 5 mg respecto a placebo no se consideró una prueba relevante de la eficacia de la administración de dosis repetidas, ya que se trató de una administración en dosis única y este no era el objetivo del estudio. Esto contrasta con la pauta posológica en Japón, donde se recomienda una dosis de inicio de 5 mg dos veces al día.

Sin embargo, la dosis de 5 mg, aunque activa en pacientes japoneses, ha demostrado que induce cambios hemodinámicos moderados. Además, aparte de una posible diferencia en la respuesta entre los pacientes caucásicos y los japoneses (relacionada con el peso corporal), el diseño de la mayoría de los estudios a partir de los cuales se determinó la dosis de 5 mg dos veces al día fue abierto y no controlado.

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

Por otra parte, los estudios japoneses con diseño controlado, aleatorizado y doble ciego han utilizado dosis únicas mayores, a saber, 10 o 30 mg de nicorandil.

Por consiguiente, dosis de 10 y 20 mg dos veces al día parece que ofrecen el mejor equilibrio entre eficacia y aceptabilidad clínica. Así pues, se utilizaron estas dosis en los principales ensayos controlados. En general, puede afirmarse que el tratamiento debe realizarse con la dosis mínima eficaz.

Por tanto, la dosis de 20 mg diarios no debería generalizarse. La dosis diaria para los pacientes asiáticos no puede extrapolarse a los pacientes europeos, como reconoce el CHMP.

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes con cardiopatía isquémica*

No se ha propuesto una recomendación posológica para la prevención de episodios de CI y la información sobre el producto se ha adaptado en consecuencia. La recomendación posológica para la prevención de episodios de CI en pacientes con angina de pecho estable se ha eliminado del RCP.

#### *Población pediátrica*

De acuerdo con las directrices sobre el RCP (de septiembre de 2009), la información disponible sobre los pacientes pediátricos debe resumirse utilizando algunas frases estándar en la sección 4.2. Se ha recomendado utilizar la frase siguiente respecto a la población pediátrica:

*<Marca de fantasía> no se recomienda en pacientes pediátricos debido a que no se ha determinado su seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.*

### **Forma de administración**

Esta sección se ha aclarado indicando que los comprimidos no deben extraerse del blíster hasta el momento de tomarlos (con referencias cruzadas a las secciones 4.4 y 6.4) ya que les afecta la humedad, y mencionando que los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

### **Sección 4.3 - Contraindicaciones**

No hubo discrepancias importantes entre la redacción de los distintos RCP. Sin embargo, se añadieron a esta sección dos contraindicaciones relacionadas con el riesgo de edema pulmonar agudo e hipovolemia.

### **Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Inicialmente se añadió la deficiencia de glucosa-6 fosfato-deshidrogenasa como una contraindicación. Sin embargo, esto se basaba en pruebas limitadas encontradas en la literatura científica<sup>10</sup> (Ekanayaka, 2014).

El nicorandil puede actuar en parte a través del componente nitrato de la molécula, lo cual puede ser el desencadenante de una metahemoglobinemia mediante un proceso de oxidación. No obstante, el CHMP opina que el grado de oxidación podría no ser clínicamente relevante, ya que solo se ha notificado un caso de metahemoglobinemia con el uso de nicorandil. Por tanto no se considera justificada una contraindicación, aunque el CHMP ha solicitado la inclusión de una frase de advertencia. En ella se reflejaría que el nicorandil debe utilizarse con precaución en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, ya que esto podría conducir a una metahemoglobinemia según el mecanismo que teóricamente desencadena este proceso a través del metabolismo de los nitratos orgánicos para formar nitritos.

---

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

Por otra parte, dos estudios de hemodinámica (SG 002 y EMD 034) han evaluado los efectos hemodinámicos de una dosis oral única de nicorandil (40 mg, 60 mg, 80 mg) en un total de 21 pacientes evaluables farmacodinámicamente con insuficiencia cardíaca grave (clase III y IV de la NYHA). El SG 002 era un estudio abierto y no controlado y el EMD 034 era un estudio doble ciego, aleatorizado y cruzado. Los resultados hemodinámicos llevaron a la conclusión de que el nicorandil tenía un efecto positivo sobre los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) evaluados, al ejercer un efecto de descarga y mejorar el funcionamiento de la bomba cardíaca.

La disminución de la precarga fue proporcionalmente más importante que la de la poscarga. El efecto sobre la capacitancia venosa fue menor que el de los nitratos. Se observó hipotensión ortostática, aunque solo tras la primera administración de 40 o 60 mg.

Sin embargo, no se dispone de datos sobre la eficacia de la administración oral de dosis repetidas de nicorandil en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases III-IV de la NYHA.

Faltan datos clínicos relativos a la seguridad del uso de nicorandil en la insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA. El CHMP, por consiguiente, solicitó a los TAC que incluyesen un texto indicando que nicorandil debe utilizarse con precaución en esa población de pacientes.

#### **Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El nicorandil puede inducir hiperpotasemia. La hiperpotasemia se produce de forma poco frecuente con los AINE. Es más probable que se produzca en pacientes con factores de riesgo específicos, como los que reciben suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio.

Por consiguiente, la administración simultánea de nicorandil y AINE puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia debido a un efecto sinérgico.

El nicorandil puede inducir también úlceras, perforación y hemorragias gastrointestinales; por tanto, su administración simultánea con AINE puede aumentar el riesgo de estos episodios debido a un efecto sinérgico. Los AINE pueden provocar daños clínicamente importantes en el tubo digestivo, aumentar la incidencia de hemorragias digestivas superiores y de perforación, aunque las complicaciones graves y los fallecimientos son relativamente infrecuentes. Se ha relacionado también con daños en la porción distal del intestino delgado y en el colon.

En consecuencia, el CHMP recomendó incluir en esta sección del RCP un texto relativo a la interacción con los AINE, también con una referencia cruzada a la sección 4.4.

*En pacientes que reciben AINE de forma concomitante, incluido el ácido acetilsalicílico (tanto en dosis de prevención cardiovascular como en dosis antiinflamatorias) existe un aumento del riesgo de complicaciones graves como úlceras, perforaciones y hemorragias gastrointestinales (ver sección 4.4).*

*Se recomienda precaución al utilizar nicorandil junto con otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio (ver secciones 4.4 y 4.8).*

El CHMP también recomendó que la información sobre la ausencia de interacciones farmacodinámicas entre nicorandil y acenocumarol quedara reflejada en el RCP, con una referencia cruzada a la sección 4.4, a fin de advertir a los médicos sobre el riesgo de úlceras y hemorragias asociadas.

#### **Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas**

Esta sección del RCP se ha armonizado para incluir la información relevante disponible.

Se aclaró el mecanismo de acción de nicorandil como un éster de nicotinamida, y el texto se armonizó en consonancia.

El nicorandil es un agente vasodilatador con un mecanismo de acción doble, que induce la relajación del músculo liso vascular, tanto en las venas como en las arterias. Tiene un efecto de apertura de los canales de potasio. La activación de los canales de potasio provoca la hiperpolarización de las membranas de las células vasculares con un efecto relajante sobre la musculatura de las arterias, lo que induce dilatación arterial y reduce la poscarga. Además, la activación de los canales de potasio tiene efectos cardioprotectores que se semejan al preacondicionamiento isquémico.

Debido al componente «nitrito» de la molécula, el nicorandil relaja también el músculo liso vascular, especialmente en el sistema venoso, mediante un aumento del guanosina-monofosfato (GMP) cíclico intracelular. Esto da como resultado un aumento del acúmulo en los vasos de capacitancia y una disminución de la precarga.

El nicorandil ha demostrado un efecto directo sobre las arterias coronarias, tanto en los segmentos normales como estenóticos, sin producir fenómenos de robo. Además, la reducción de la presión telediastólica y la tensión en las paredes de los vasos disminuye el componente extravascular de la resistencia vascular. En última instancia, todo ello mejora el equilibrio de oxígeno en el miocardio y el flujo sanguíneo en las zonas miocárdicas postestenóticas.

Por otra parte, el nicorandil ha demostrado una capacidad antiespasmódica tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* y revierte el espasmo coronario inducido por la metacolina o la noradrenalina.

El nicorandil no tiene un efecto directo sobre la contractilidad miocárdica.

Los resultados del estudio IONA se resumieron siguiendo el mismo texto para ambos grupos de productos. En resumen, el IONA era un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyó a 5 126 pacientes mayores de 45 años con angina de pecho crónica estable y tratamiento antianginoso estándar, en situación de alto riesgo de episodios cardiovasculares definidos por cualquiera de los siguientes factores: infarto de miocardio previo o injerto de derivación coronaria o enfermedad coronaria confirmada mediante angiografía o una prueba de esfuerzo positiva en los 2 años previos. Además, concurría uno de los siguientes factores: hipertrofia del ventrículo izquierdo en el ECG, fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 45\%$  o una dimensión telediastólica  $> 55$  mm, edad  $\geq 65$  años, diabetes, hipertensión, vasculopatía periférica o enfermedad cerebrovascular.

### **Sección 5.2 - Propiedades farmacocinéticas**

Esta sección del RCP se ha modificado para aclarar y armonizar la información relevante disponible.

### **Sección 5.3 – Datos preclínicos sobre seguridad**

Esta sección del RCP se ha armonizado para incluir la información relevante disponible. Se ha aclarado la información relativa a las alteraciones de la fertilidad, la embriotoxicidad y la toxicidad perinatal y posnatal.

### **Etiquetado**

Durante el procedimiento se revisó el etiquetado No se introdujeron cambios.

### **Prospecto**

A los cambios en el RCP le siguieron modificaciones del prospecto. El CHMP acordó el texto final del prospecto.

### ***Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización***

En resumen, a partir de la evaluación de la propuesta y las respuestas de los TAC, y tras los correspondientes debates internos, el CHMP aprobó los documentos armonizados de información sobre el producto para Ikorel y denominaciones asociadas y Dancor y denominaciones asociadas.

Considerando que:

- el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto;
- se ha evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización, a partir de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité;

el CHMP decidió que la relación beneficio/riesgo de Ikorel y denominaciones asociadas y Dancor y denominaciones asociadas era favorable. El CHMP emitió un dictamen positivo recomendando la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización, para las cuales el resumen de las características del producto y el prospecto se recogen en el Anexo III del dictamen del CHMP para Ikorel y denominaciones asociadas y Dancor y denominaciones asociadas (ver Anexo I).