

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Ikoreli ja Dancori ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Nikorandiil on stenokardia raviks kasutatav vasodilaator. Nikorandiilil on kahetine toimemehhanism, mis lõõgastab veresoonte silelihaseid. Kaaliumikanali aktiveerimine tekitab veresoonte vasodilatsiooni, vähendades järelkoormust, ning ravimis sisalduv nitraat aitab veresoontel lõõgastuda ja vähendada eelkoormust. Nikorandiilil on otsene mõju pärgarteritele, ilma et see n-ö varastaks verd pärgarterite vereringest. Üldtoime parandab verevoolu post-stenootilistesse piirkondadesse ja hapniku tasakaalu müokardis. Ravimid Ikorel ja Dancor on registreeritud ja neid turustatakse järgmistes Euroopa Liidu liikmesriikides: Austria, Iirimaa, Madalmaad, Portugal, Prantsusmaa, Taani ja Ühendkuningriik. Neid turustatakse Euroopa Liidus ka teiste kaubanduslike nimede all: Adancor, Angicor ja Nicorandil Zentiva. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd sünteesis nikorandiili ja töötas selle välja 1975. aastal pärgartereid laiendava ravimina.

Et liikmesriikides Ikoreli ja Dancori ja sarnaste nimetuste müügiloa kohta vastu võetud otsused on ühtlustamata, lisati need ravimid ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate ravimite loetellu, mida nõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm. Euroopa Komisjon teavitas Euroopa Ravimiameti / inimravimite komitee sekretariaati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohasest ametlikust esildisest, et lahendada lahkevused eespool nimetatud ravimite liikmesriikides heakskiidetud ravimiteabe vahel ja ühtlustada nende ravimiteave Euroopa Liidus.

Euroopa Ravimiameti ja müügiloa hoidjate vahel toimusid esildise tegemisele eelnenud kohtumised. Inimravimite komitee esitas müügiloa hoidjale mitu küsimust ja tõi esile ravimi omaduste kokkuvõtete lõigud, kus leidis erinevusi. Mitut ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku hinnati ja muudeti nende sõnastust. Allpool on esitatud peamised punktid, mida arutati ravimi omaduste kokkuvõtte lõikude ühtlustamisel.

Lõik 4.1 – Näidustused

i. Stenokardia

Nikorandiilil on kahetine farmakoloogiline toime: ATP-tundlike sissepoole rektifitseerivate kaaliumikanalite aktiveerimine ja (sarnaselt nitroglütseriinile) lämmastikoksiidi koguse suurendamine. Põhitoime on vatsakeste eel- ja järelkoormuse vähendamine.

Kliinilises programmis oli efektiivsuse näitaja koormustestidele stenokardiaravi avaldatava mõju mõõtmistulemused. Efektiivsuse peamine objektiivne kriteerium oli koormustaluvus, millest teatati stenokardia alguseni kuluva ajana, koormuse kogukestusena ja ST-segmeni 1 mm depressiooni tekkeni kuluva ajana. Arvatakse, et lisaks stenokardiavastasele toimele on nikorandiilil ka südant kaitsev toime.

Mitu kliinilist uuringut^{1,2,3,4} stenokardiaga patsientide kohta on näidanud, et ravi 10 ja 20 mg nikorandiiliga, võetuna kaks korda ööpäevas, lükkab edasi isheemia tekke koormuse ajal ja pikendab koormustaluvust.

Nikorandiili isheemiavastane toime näib olevat võrreldav diltiaseemi, nifedipiini, nitraatide ja propranolooli toimega.

6–8tunnise poolväärtusaja tõttu võib manustada kaks annust ööpäevas ja ööpäevased 10–40 mg koguannused on olnud efektiivsed kroonilise stabiilse stenokardiaga patsientide raviks.

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.

Kokkuvõttes on tõendatud nikorandiili mõõdukas efektiivsus koormustaluvuse parandamisel võrreldes platseeboga ja see näib olevat võrreldav muude stenokardia ravimeetoditega.

Euroopa kardioloogiaühingu (European Society of Cardiology – ESC) kehtivates suunistes stabiilse stenokardia ravi kohta⁵, mis võeti vastu 2013. aastal, on esitatud alljärgnevad soovitusel nikorandiili kasutamise kohta farmakoloogilises ravis stabiilse stenokardiaga patsientide sümptomite leevendamiseks ja/või isheemia vähendamiseks.

- Beetablokaatorite talumatuse või vähese efektiivsuse korral proovida monoterapiat kaltsiumikanali blokaatoritega: kasutada pikatoimelist nitraati või nikorandiili (I klass, tõendite tase C).
- Kui monoterapia kaltsiumikanali blokaatoritega või kombinatsioonravi (kaltsiumikanali blokaatorid koos beetablokaatoriga) ei ole edukas, asendada kaltsiumikanali blokaatorid pikatoimelise nitraadi või nikorandiiliga. Tuleb olla ettevaatlik, et vältida nitraadi taluvuse teket (IIb klass, tõendite tase C).

Ülalesitatut arvesse võttes oli inimravimite komitee seisukohal, et sümptomaatilise stabiilse stenokardia ravis tuleb nikorandiili pidada teiseks ravivõimaluseks. Esitatud näidustust tuleb muuta järgmiselt:

<Väljamõeldud nimetus> on näidustatud stabiilse stenokardiaga täiskasvanutel sümptomaatiliseks raviks, kelle ravi ei ole piisavalt kontrollitud või kellele on vastunäidustatud stenokardia esimene ravimeetod või kes seda ei talu (nt beetablokaatorid ja/või kaltsiumi antagonistid).

ii. Kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude vältimine stabiilse südame isheemiatõvega patsientidel

Nikorandiili efektiivsus seoses kardiovaskulaarse riskiga stabiilse stenokardiaga patsientidel põhineb enamjaolt kesksel uuringul IONA⁶ ja toetaval uuringul Nishimura⁷ (2009), milles osales liiga väike arv patsiente, et hinnata asjakohaselt efektiivsust seoses haigestumuse ja suremuse tulemusnäitajatega. Teistes uuringutes ei osalenud stabiilse stenokardiaga patsiente ja seetõttu ei ole need asjakohased, et hinnata ravimi efektiivsust stenokardia ravis.

IONA on ainus uuring, mis tõendab, et nikorandiilil, mida seostatakse stenokardia standardraviga, on kasulik toime kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ennetamisele stabiilse stenokardiaga patsientidel. Esmane tulemusnäitaja on aga nõrk, sest see hõlmab kriteeriumit „haiglaravile määramise vähenemine“, mis on südame isheemiatõvega ja stenokardiaga patsientidel kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ennetamises subjektiivne kriteerium. Selle esmase tulemusnäitaja kolme eraldiseisva kriteeriumi – kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt ja hospitaliseerimine – koondtulemust mõjutabki peamiselt hospitaliseerimise vähenemine, mis on marginaalse tähtsusega ($p = 0,014$). Ka teisene tulemusnäitaja, mis hõlmab kardiovaskulaarset surma ja müokardiinfarkti, ei ole statistiliselt piisavalt

tähtis ja seega kinnitab, et esmane tulemusnäitaja on nõrk ja vähetähtis. Lisaks on uuring piiratud, sest osalejateks on madala revaskularisatsiooni määraga patsiendipopulatsioon.

Uuring IONA viidi läbi ajal, kui südame isheemiatõvega patsientide standardravi erines praegustest revaskularisatsiooni, stenokardiaravi meetoditest jms poolest, ning ei võimalda teha järeldusi kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ennetamise kohta südame isheemiatõvega ja stenokardiaga patsientidel.

Kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude kohta olemasolevad andmed võivad viidata nikorandiili soodsale toimele kardiovaskulaarse riski vähendamisel, peamiselt hospitaliseerimise vähenemise kaudu. Samas ei võimalda selle ennetava toimega seotud suur ebamäärasus teha soovitusi ega saa toetada sellist

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

näidustust. Lisaks on stabiilse stenokardiaga patsientide kardiovaskulaarsete nähtude ennetamisel turustamisjärgselt täheldatud kõrvalnähud suuremad kui marginaalne kasu. Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et seda näidustust ei toetata asjakohaste andmete puudumise tõttu.

Kuigi uuring IONA ei toeta piisavalt ennetamise näidustust, toetavad kõik andmed koos, sh IONA, ülal esitatud uut sümptomaatilist näidustust.

Seetõttu oli inimravimite komitee seisukohal, et kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ennetamise näidustust enam ei toetata.

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Enamiku uuringute läbiviimisel kasutati annust 10 mg kaks korda ööpäevas ja seejärel 20 mg kaks korda ööpäevas. Seega analüüsiti tulemusnäitajaid kaks korda ööpäevas manustatava 20 mg annuse kohta.

Ühes Meany ja kolleegide⁸ (1989) läbiviidud uuringus, kus osales 46 patsienti, võrreldi kaks korda ööpäevas manustatavat 10 ja 20 mg ravimvormis nikorandiili platseeboga. Selles uuringus oli kaks korda ööpäevas manustatav 10 mg nikorandiil stenokardia alguseni kuluva aja suurendamisel ja aja vähendamisel ST-segmeni 1 mm depressiooni tekkeni kuluva ajani sama efektiivne kui kaks korda ööpäevas manustatav 20 mg ravimvorm. 20 mg nikorandiil oli efektiivsem rahuoleku süstoolse vererõhu vähendamisel ja kogukoormuse suurendamisel (55% vs. 94%). Arvestades, et uuringus osales väike arv patsiente, ei olnud võimalik teha järeldust kaks korda ööpäevas manustatava 10 mg ja kaks korda ööpäevas manustatava 20 mg ravimvormi efektiivsuse kohta.

Kuid alates 1997. aastast on kinnitatud ja jälgitud haavandite (seedetrakti-, naha-, limaskestas-, suguelundite ja silmahaavandid), perforatsioonide, fistulite ja abstsesside suurt riski. Näib, et peale seedetraktihaavandite oli enamikul teatatud juhtudel tegemist suurema annusega kui 20 mg ööpäevas. Kõrvalnähtude, nt seedetrakti- ja nahahaavandite ning seedetrakti verejooksu esinemissagedus on palju suurem, kui ööpäevas manustatakse 40 mg. Nikorandiiliga ravitud patsientide arv annuste kaupa ei ole kättesaadav; seetõttu ei ole teada, kas annuse vähendamine võimaldaks vähendada haavandeid ilma efektiivsuse kadumiseta.

Kokkuvõttes näib, et kaks korda ööpäevas manustatav 20 mg annus suurendab haavandite riski ning ei taga ohutut kasutamist sümptomaatilises ravis. Järelikult, kuna ükski läbiviidud uuring ei tõenda efektiivsust väiksemate annuste korral kui kaks korda ööpäevas manustatav 20 mg ja kuna mürgisus sõltub annusest ja tekib kaks korda ööpäevas manustatava 20 mg annuse puhul, tuleb näidustust ohutuse tõttu käsitleda ainult teise ravimeetodina, nagu on soovitatud lõigus 4.1.

Haavandite risk tuvastati peamiselt turustatava ravimiga seotud ohutusteadete põhjal. Eelmises nikorandiili perioodilises ohutusaruandes (teatamisperiood 1. märts 2010 kuni 28. veebruar 2013) esitati kõrvalnähtude arv erinevate ööpäevaste annuste kaupa.

Haavandite varane diagnoosimine ja nikorandiilravi katkestamine näivad olevat kõige asjakohasemad meetmed kiire paranemise jaoks. Praeguste teadmiste taustal on varajane diagnoosimine ja nikorandiilravi kui haavandite võimaliku põhjuse tuvastamine parim viis raskekujulisemate haavandite ärahoidmiseks ja paranemise tagamiseks. Seni on parim riskivähendusmeede seda diagnoosi võimaldav teave/haridus.

Tagasiulatuv hindamine on ravimiohutuse järelevalve kava raames haavandite tekketegurite põhjaliku mõistmise eeltingimus.

Lisaks on müügiloa hoidjatel juba kavas viia läbi loa saamisele järgnev ohutusuuring ehk ühel patsiendirühmal põhinev tagasiulatuv uuring. Eesmärkideks on arvutada haavandumise kiirus nikorandiiliga ravitud patsientidel (sealhulgas, kuid mitte ainult seedetraktis, nahal, silmas, limaskestal,

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.

pärakupiirkonnas; ühes või mitmes kohas) ning sellele järgneva erosiooni, perforatsiooni, verejooksu, abstsessi tekke, fistulite ja haava aeglase paranemise kiirus päriselus ning teha kindlaks suure riskiga alarühmad, muud riskitegurid ning hinnata annuse ja aja mõju.

Loa saamisele järgneva ohutusuringu tulemusi on oodata 2015. aasta esimeses kvartalis. Seni tunnistab inimravimite komitee, et haavandumisega seoses näivad haavandite varane diagnoosimine ja nikorandiilravi katkestamine olevat kõige asjakohasemad meetmed kiire paranemise jaoks.

Tööjaotusmenetluse⁹ raames eraldi hinnatud riskihindamiskava kohaselt on juba kavas levitada kõigis liikmesriikides tervishoiuspetsialistidele mõeldud otseteatist, milles rõhutatakse haavandumise riski. Inimravimite komitee on seisukohal, et tervishoiuspetsialistidele mõeldud otseteatistes tuleb teavitada ka ühtlustamismenetlusest tulenevatest ravimiteabe muudatustest; selle peab otsustama riikliku tasandi iga pädev asutus, kui seda peetakse vajalikuks. Järjepidevuse tagamiseks peavad müügiloa hoidjad esitama ühise tervishoiuspetsialistidele mõeldud otseteatise, kui seda nõuab riiklik ametiasutus. Müügiloa hoidjad peaksid hindama kõnealuse otseteatise mõju pärast selle väljasaatmist.

Inimravimite komitee märkis, et Aasia patsientide ööpäevane annus on Euroopa patsientidele määratud annusest väiksem. Kahes eri populatsioonis on sõltumatult läbi viidud Euroopa ja Aasia arengukavad.

Nagu on esitatud inimravimite tehniliste reguleerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (ICH) 1998. aastal kehtestatud suunistes etniliste tegurite kohta välismaiste kliiniliste andmete vastuvõetavuses, on farmakokineetika ja farmakodünaamika ja nende võrreldavuse hindamine kolmes peamises ICH piirkondadega seotud asjakohases etnilises grupis (asiaadid, mustanahalised, europiidid) äärmiselt tähtis ravimite registreerimiseks ICH piirkondades.

Viis (5) mg nikorandiili kaks korda ööpäevas ei näidanud koormustaluvuse objektiivset paranemist võrreldes platseeboga. Ühe 5 mg annuse statistiliselt olulist paremust platseebo ees ei peetud efektiivsuse oluliseks tõendiks pärast kordusannuseid, sest tegemist oli ainult ühekordse manustamisega ja see ei olnud uuringu eesmärk. See on erinev annustamisskeemist Jaapanis, kus 5 mg kaks korda ööpäevas on soovitatav algannus.

Kuigi 5 mg annus toimib Jaapani patsientide puhul, on tõendatud, et see tekitab vähesel määral hemodünaamilisi muutusi. Lisaks võimalikule erinevusele europiidide ja jaapanlaste ravivastuses (kaalu poolest) oli enamik uuringuid, millele tuginedes kaks korda ööpäevas manustatav 5 mg annus kindlaks määrati, avatud kontrollimata uuringud. Pealegi on topeltpimedates, randomiseeritud ja kontrollitud Jaapani uuringutes kasutatud suuremaid ühekordseid annuseid, s.t 10 või 30 mg nikorandiili.

Seetõttu näis, et kaks korda ööpäevas manustatavad 10 ja 20 mg annused on kuldne kesktee efektiivsuse ja kliinilise vastuvõetavuse vahel. Seetõttu kasutati neid annuseid kõigis peamistes kontrollitud uuringutes. Üldiselt võib väita, et ravi tuleb läbi viia väikseima efektiivse annusega.

Seepärast ei saa kõigile kohaldada ööpäevast 20 mg annust. Aasia patsientide igapäevast annust ei saa ekstrapoleerida Euroopa patsientidele ja inimravimite komitee tunnistab seda.

Patsientide erirühmad

Südame isheemiatõvega patsiendid

Südame isheemiatõve kõrvalnähtude ennetamiseks ei esitata annusesoovitust ja ravimiteavet kohandati sellele vastavalt. Annusesoovitus südame isheemiatõve kõrvalnähtude ennetamiseks stabiilse stenokardiaga patsientidel on ravimi omaduste kokkuvõttest välja jäetud.

Lapsed

Ravimi omaduste kokkuvõtte suunise (september 2009) kohaselt tuleb olemasolev teave laste kohta kokku võtta, kasutades lõigus 4.2 teatud standardlauseid. Laste kohta soovitati kasutada järgmist lauset:

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

<Väljamõeldud nimetus> ei soovitata kasutada lastel, soses selle ohutuse ja efektiivsusega, mis selles patsiendirühmas ei ole kindlaks tehtud.

Manustamisviis

Seda lõiku täpsustati, viidates, et tabletid tohib blisterpakendist eemaldada alles enne sissevõtmist (ristviited lõikudele 4.4 ja 6.4), sest neile mõjub niiskus, ja mainiti, et koos toiduga manustamisel puudub mõju.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Eri ravimi omaduste kokkuvõtete sõnastuses ei olnud suuri erinevusi. Sellesse lõiku lisati aga kaks vastunäidustust seoses ägeda kopsuödeemi ja hüpovoleemia riskiga.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Alguses lisati vastunäidustusena glükoos-6-fosfaat-dehüdrogenaas. See põhines aga kirjandusest¹⁰ (Ekanayaka 2014) saadud piiratud tõenditel.

Nikorandiil võib toimida osaliselt nitraadisisalduse kaudu, mis näib tekitavat oksüdatsiooniprotsessi kaudu methemoglobineemiat. Inimravimite komitee on aga arvamusel, et oksüdatsiooniprotsessi tase ei pruugi olla kliiniliselt oluline, sest nikorandiili kasutamisel on teatatud ainult ühest methemoglobineemia juhust. Seepärast ei peeta vastunäidustust põhjendatuks, kuid inimravimite komitee nõuab hoiatuse lisamist. Selles tuleb kajastada, et nikorandiili manustamisel glükoos-6-fosfaat-dehüdrogenaasi puudulikkusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik, sest teoreetiliselt võib see tekitada methemoglobineemiat, kui selle protsessi käivitab orgaaniliste nitraatide metabolism, mis tekitab nitriteid.

Lisaks vaadeldi kahes hemodünaamika uuringus (SG 002 ja EMD 034) nikorandiili ühekordsete suukaudsete annuste hemodünaamilist toimet (40 mg, 60 mg, 80 mg) 21-le raske südamepuudulikkusega farmakodünaamiliselt hinnatavale patsiendile (NYHA klassid III ja IV). SG 002 oli avatud kontrollimata uuring ja EMD 034 topeltpime randomiseeritud risturing. Hemodünaamiliste tulemuste põhjal järeldati, et nikorandiilil on kasulik toime vaadeldud kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidele, sest see vähendab koormust ja parandab südame pumpamisfunktsiooni.

Eelkoormuse vähenemine oli proportsionaalselt tähtsam kui järelkoormus. Toime veenide mahutavusele oli väiksem kui nitraatide korral. Tähdeldati posturaalset hüpotensiooni, kuigi alles pärast esimest manustamiskorda, mis oli kas 40 või 60 mg.

Puudusid aga andmed selle kohta, kui efektiivne on nikorandiil NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega patsientidele korduval suukaudsel manustamisel.

Puuduvad kliinilised andmed nikorandiili ohutuse kohta kasutamisel NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkuse korral. Seetõttu nõudis inimravimite komitee, et müügiloa hoidjad lisaksid märke, et nikorandiili tuleb sellises populatsioonis kasutada ettevaatlikkusega.

Lõik 4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nikorandiil võib põhjustada hüperkaleemiat. Hüperkaleemiat esineb NSAID-ravimite kasutamisel harva. Seda esineb suurema tõenäosusega kindlate riskiteguritega patsientidel, näiteks nendel, kes saavad kaaliumilisandeid või kaaliumi säästvaid diureetikume.

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

Seega võib nikorandiili samaaegne manustamine NSAID-ravimitega suurendada koostoime tõttu hüperkaleemia riski.

Nikorandiil võib põhjustada ka seedetrakti haavandeid, perforatsiooni ja verejooksu; seega võib nikorandiili samaaegne manustamine NSAID-ravimitega koostoime tõttu suurendada seedetrakti haavandite, perforatsiooni ja verejooksu riski. NSAID-ravimid võivad põhjustada kliiniliselt olulisi kahjustusi seedetraktile, suurendades verejooksude arvu ülemises seedetraktis ja perforatsiooni, kuigi raskekujulised tüsistused ja surm on suhteliselt harvad. Neid on seostatud ka peensoole distaalse osa ja käärsoole kahjustustega.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee lisada sellesse ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku märke koostoime kohta NSAID-ravimitega ja esitada ka ristviide lõigule 4.4.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt NSAID-ravimeid, sh atsetüülsalitsüülhapet kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ennetamiseks ja põletiku raviks, on suurem raskete tüsistuste, nagu seedetrakti haavandite, perforatsiooni ja verejooksu risk (vt lõik 4.4).

Soovitatakse olla ettevaatlik nikorandiili kasutamisel koos muude ravimitega, mis võivad suurendada kaaliumitaset (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Inimravimite komitee soovitas lisada ravimi omaduste kokkuvõttesse ka teabe farmakodünaamilise koostoime puudumise kohta nikorandiili ja atsenokumarooli vahel ning esitada ristviite lõigule 4.4, et juhtida arstide tähelepanu haavandite ja nendega seotud verejooksu riskile.

Lõik 5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Kõnealust ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku on ühtlustatud ja lisatud asjakohane olemasolev teave.

Nikorandiili kui nikotiinamiidi estri toimet mehhanismi täpsustati ja sõnastust ühtlustati.

Nikorandiil on kahetise toimet mehhanismiga vasodilaator, mis lõõgastab nii venoosete kui ka arteriaalsete veresoonte toonilisi silelihaseid. See toimib kaaliumikanali aktivaatorina. Kaaliumikanali aktiveerimine põhjustab veresoonte rakumembraani hüperpolarisatsiooni, mis lõõgastab arterite lihaskude, laiendades artereid ja vähendades järelkoormust. Lisaks on kaaliumikanali aktiveerimisel südant kaitsev toime, imiteerides isheemilist eelkonditsioneerimist.

Nikorandiili nitraadisalduse tõttu lõõgastab aine ka veresoonte silelihaseid, eelkõige seetõttu, et venoosses vereringes suureneb rakusisese tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (GMP) hulk. Selle tulemusena suureneb vere kogus mahtuvusveresoontes ja väheneb eelkoormus.

On tõendatud, et nikorandiilil on otsene toime nii pärgarterite normaalsetele kui ka stenootilistele segmentidele, ilma et see n-ö varastaks verd pärgarterite vereringest. Samuti vähendab lõpp-diastoolse rõhu ja veresoonte seinte pinget alandamine vaskulaarse resistentsuse ekstravaskulaarset osa. Selle lõpptulemus on parem hapniku tasakaal müokardis ja parem verevool müokardi poststenootilistes piirkondades.

Nikorandiil on samuti näidanud spasmolüütilist toimet nii *in vitro* kui ka *in vivo* uuringutes ja aitab vabaneda metakoliini või noradrenaliini põhjustatud koronaarspasmist.

Nikorandiilil ei ole otsest toimet müokardi kontraktiilsusele.

Uuringu IONA tulemustest tehti mõlema rühma ravimite kohta sama sõnastusega kokkuvõte. Kokkuvõtteks, uuring IONA oli randomiseeritud, topeltpime, platseebo-kontrollitud uuring, milles osales 5126 üle 45-aastast kroonilise stabiilse stenokardiaga patsienti, kes said stenokardia standardravi ja kellel oli suur kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude tekke risk, mida mõjutas kas varasem müokardiinfarkt, pärgarteri šuntimine, angiograafiaga tõendatud pärgarteri haigus või positiivne koormustest kahe eelnenud aasta jooksul. Lisaks esines üks järgmistest haigustest: vasaku vatsakese hüpertroofia EKG-I,

vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq 45\%$ või lõppdiastoolne läbimõõt > 55 mm, vanus ≥ 65 , diabeet, hüpertensioon, perifeerne vaskulaarne haigus või tserebrovaskulaarne haigus.

Lõik 5.2 – Farmakokineetilised omadused

Kõnealust ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku on ühtlustatud, et täpsustada ja ühtlustada asjakohast olemasolevat teavet.

Lõik 5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Kõnealust ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku on ühtlustatud ja lisatud asjakohane olemasolev teave. Tehti täpsustused fertiilsuse vähenemise ja embrüotoksilisuse ning sünnitusaegse ja -järgse toksilisuse kohta.

Pakendi märgistus

Menetluse käigus vaadati märgistus üle. Muudatusi ei tehtud.

Pakendi infoleht

Pakendi infolehte muudeti kõigi ravimi omaduste kokkuvõttes tehtud muudatuste järgi. Inimravimite komitee nõustus pakendi infolehe lõpliku sõnastusega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Kokkuvõttes, pärast müügiloa hoidjate ettepanekute ja vastustega tutvumist ning komitees toimunud arutlusi võttis inimravimite komitee vastu ravimite Ikorel ja Dancor ja sarnaste nimetuste ühtlustatud ravimiteabe dokumendid.

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehtede ühtlustamine;
- müügiloa hoidjate esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe hindamisel tuginedi esitatud dokumentidele ning inimravimite komitees toimunud teaduslikule arutelule;

inimravimite komitee leidis, et Ikoreli ja Dancori ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne. Inimravimite komitee võttis vastu positiivse arvamuse, soovitades muuta Ikoreli ja Dancori ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi, mille ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud inimravimite komitee arvamuse III lisas.