

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Ikorel ja sen muita kaupunimiä sekä valmistetta nimeltä Dancor ja sen muita kaupunimiä (ks. liite I)

Nikorandiili on verisuonia laajentava aine, jota käytetään angina pectoriksen hoitoon. Nikorandiililla on kaksi toimintatapaa, joiden ansiosta verisuonten sileät lihakset rentoutuvat. Kaliumkanavaa avaava vaikutus laajentaa valtimoita, jolloin jälkikuormitus pienenee, kun taas nitraattikomponentti parantaa verisuonten rentoutumista ja pienentää esikuormitusta. Nikorandiili vaikuttaa suoraan sepelvaltimoihin, eikä se aiheuta steal-oireyhtymää. Kokonaisvaikutukset parantavat verenvirtausta poststenootisille alueille sekä sydänlihaksen happitasapainoa. Ikorel- ja Dancor-lääkevalmisteet on rekisteröity, ja niitä markkinoidaan seuraavissa EU-jäsenvaltioissa: Alankomaat, Irlanti, Itävalta, Portugali, Ranska, Tanska ja Yhdistynyt kuningaskunta. Niitä on saatavana Euroopan unionissa myös seuraavilla kaupunimillä: Adancor, Angicor ja Nicorandil Zentiva. Nikorandiilin syntetisoi ja kehitti lääkeyhtiö Chugai Pharmaceutical Co., Ltd vuonna 1975 sepelvaltimoita laajentavaksi valmisteeksi.

Koska jäsenvaltioissa oli tehty eriäviä kansallisia päätöksiä Ikorelin ja sen muiden kaupunimien sekä Dancorin ja sen muiden kaupunimien myyntiluvasta, nämä valmisteet lisättiin luetteloon valmisteista, joiden valmisteyhteenvedoja oli tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh:n) pyynnöstä yhtenäistettävä. Euroopan komissio ilmoitti Euroopan lääkeviraston (EMA) lääkevalmistekomitean (CHMP) sihteeristölle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesta virallisesta menettelystä, jonka tarkoituksena oli poistaa eroavuudet edellä mainittujen valmisteiden kansallisesti hyväksytyistä valmistetiedoista ja siten yhtenäistää ne kaikkialla EU:ssa.

Euroopan lääkevirasto ja myyntiluvan haltijat pitivät kokouksia ennen menettelyä. Lääkevalmistekomitea laati myyntiluvan haltijalle kysymysluettelon, jossa se esitti eroavuuksia sisältävät valmisteyhteenvedon kohdat. Valmisteyhteenvedoista arvioitiin useita kohtia, joiden sanamuotoja muutettiin. Jäljempänä on yhteenveto keskeisistä seikoista, joita käsiteltiin valmisteyhteenvedon eri kohtien yhtenäistämistä koskevassa keskustelussa.

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

i. Angina pectoris

Nikorandiililla on kaksi farmakologista vaikutusta: se aktivoi ATP-sensitiivisiä sisäänpäin johtavia kaliumkanavia ja lisää typpioksidien tuotantoa (nitroglyseriinin tavoin). Kokonaisvaikutuksella pyritään pienentämään kammioiden esi- ja jälkikuormitusta.

Kliinisessä ohjelmassa teho perustui ei-anginaalisten kohtausten yleisyyden mittaamiseen rasisuskokeissa. Tehon pääasiallinen objektiivinen kriteeri oli rasisuskapasiteetti, joka ilmoitettiin angina pectoris -kohtauksen alkamiseen kuluneena aikana, rasisuksen kokonaiskestona ja aikana, joka kului ST-segmentin 1 mm:n laskuun. Angina pectoris -kohtausta ehkäisevien ominaisuuksiensa lisäksi nikorandiililla oletetaan olevan sydäntä suojaavia ominaisuuksia.

Useat kliiniset tutkimukset^{1,2,3,4}, joihin osallistui angina pectorista sairastavia potilaita, osoittivat, että nikorandiilihoito (annos 10 ja 20 mg kahdesti päivässä) pidentää iskemian alkamiseen kuluvaa aikaa rasisuksen aikana sekä rasisuksen kokonaiskestoa. Nikorandiilin anti-iskeeminen vaikutus näyttää olevan verrattavissa diltiatseemin, nifedipiinin, nitraattien ja propranololin vastaavaan vaikutukseen.

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

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

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

⁴ Ulvenstam G, Diderholm E, Frithz G, et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20(Suppl 3):S67-73.

Koska puoliintumisaika on 6–8 tuntia, kahdesti päivässä -annostus on mahdollinen. Kroonista vakaata angina pectorista sairastavilla potilailla päivittäiset kokonaisannokset 10–40 mg ovat olleet tehokkaita.

Kaiken kaikkiaan nikorandiili on kohtalaisen tehokas rasisituskyvyn parantamisessa lumelääkkeeseen verrattuna, ja se vaikuttaa olevan verrattavissa muihin angina pectoriksen hoidossa käytettäviin lääkkeisiin.

Euroopan kardiologisen seuran (ESC:n) nykyisissä, vakaan angina pectoriksen hoito-ohjeissa⁵ (päivitetty vuonna 2013) annetaan seuraavat suositukset nikorandiilin käytöstä lääkehoitona, kun tavoitteena on lievittää vakaata angina pectorista sairastavien potilaiden oireita ja/tai vähentää iskemiaa:

- Kun potilas ei siedä beetasalpaajia tai kun kalsiumkanavan salpaajilla annetun yksilääkehoidon teho on ollut heikko: käytetään pitkävaikutteista nitraattia tai nikorandiilia (luokka I, näytön aste C).
- Jos kalsiumkanavan salpaajilla annettu yksilääkehoito tai yhdistelmähoito (kalsiumkanavan salpaaja ja beetasalpaaja) ei tehoa, kalsiumkanavan salpaaja vaihdetaan pitkävaikutteiseen nitraattiin tai nikorandiiliin. Hoidossa on oltava varovainen nitraattitoleranssin välttämiseksi (luokka IIb, näytön aste C).

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että oireita aiheuttavan vakaan angina pectoriksen hoidossa nikorandiilia tulisi harkita toissijaisena hoitovaihtoehtona. Ehdotettua käyttöaihetta on tarkistettava seuraavasti:

<Kauppanimi> on tarkoitettu oireenmukaiseen hoitoon vakaata angina pectorista sairastaville aikuispotilaille, joiden sairautta ei ole saatu riittävästi hallintaan tai joille angina pectoriksen ensisijaiset hoitovaihtoehdot (kuten beetasalpaajat ja/tai kalsiumantagonistit) ovat vasta-aiheisia tai jotka eivät siedä niitä.

ii. Kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisy potilailla, joilla on vakaa sepelvaltimotauti.

Nikorandiilin teho kardiovaskulaariseen riskiin nähden potilailla, joilla on vakaa angina pectoris, perustuu pääasiassa keskeiseen IONA-tutkimukseen⁶ ja sitä tukevaan Nishimuran⁷ (2009) tutkimukseen, jossa tosin oli liian vähän potilaita, jotta sairastuvuutta ja kuolleisuutta koskevia päätetapahtumia olisi voitu arvioida asianmukaisesti. Muihin tutkimuksiin ei osallistunut potilaita, joiden angina pectoris oli vakaa, joten nämä tutkimukset eivät ole oleellisia arvioitaessa nikorandiilin tehoa angina pectoriksen hoidossa. IONA on siis ainoa tutkimus, joka on osoittanut nikorandiilin suotuisan vaikutuksen angina pectoriksen vakiohoidon rinnalla, kun tavoitteena on ehkäistä kardiovaskulaariset tapahtumat potilailla, joilla on vakaa angina pectoris. Ensisijainen päätetapahtuma on kuitenkin heikko, koska siihen sisältyy yhtenä kriteerinä "sairaalahoidon vähentäminen"; se on sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisemisessä subjektiivinen kriteeri. Lisäksi tätä ensisijaista päätetapahtumaa koskevien kolmen erityyppisen kriteerin (sydän-verisuoniperäisen kuoleman, sydäninfarktin ja sairaalahoitoon joutumisen) yhdistelmä perustuu pääasiassa sairaalahoitoon joutumisen vähenemiseen, joka ei kuitenkaan ole kovin merkitsevää ($p=0,014$). Toissijainen päätetapahtuma, sydän-verisuoniperäisen kuoleman ja sydäninfarktin yhdistelmä, ei saavuta tilastollisenmerkitsevyyden rajaa, mikä vahvistaa ensisijaisen päätetapahtuman heikkouden ja epäoleellisuuden. Tätä tutkimusta rajoittaa myös se, että siihen osallistuneessa potilasryhmässä revaskularisaatio oli vähäistä.

IONA-tutkimus tehtiin aikana, jolloin sepelvaltimotautipotilaiden vakiohoito oli erilaista kuin nykyisin revaskularisaation, angina pectoris -kohtausten ehkäisystrategioiden jne. osalta, eikä sen perusteella siis

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

voida tehdä päätelmiä kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisemisestä sellaisella sepevaltimotautipotilaalla, jolla on lisäksi angina pectoris.

Kardiovaskulaaristen tapahtumisen ehkäisemisestä saatavilla olevien tietojen mukaan nikorandiililla voi olla suotuisa vaikutus kardiovaskulaarisen riskin vähentämiseen pääasiassa siten, että sairaalahoiton tarve vähenee. Tähän ehkäisevään vaikutukseen liittyvien epäselvyyksien vuoksi minkäänlaisia suosituksia ei voida kuitenkaan antaa, eikä tätä käyttöaihetta voida tukea. Lisäksi markkinoille tulon jälkeisissä kokemuksissa havaitut haittatapahtumat ylittävät vakaata angina pectorista sairastaville potilaille koituvan vähäisen hyödyn kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisemisessä. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, ettei tätä käyttöaihetta voida tukea, koska asianmukaiset tiedot puuttuvat.

Vaikka IONA-tutkimuksesta ei saada riittävästi tukea ehkäisy-käyttöaiheeseen, kokonaisuudessaan tiedot, IONA mukaan luettuna, tukevat hyvin edellä ehdotettua uutta oireenmukaista hoitoa koskevaa käyttöaihetta.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisy -käyttöaihe ei saanut lisätukea.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Useimmissa tutkimuksissa käytetty annostus oli 10 mg kahdesti päivässä ja myöhemmin 20 mg kahdesti päivässä. Päätetapahtumat analysoitiin siis 20 mg kahdesti päivässä -annostuksen mukaan.

Yhdessä tutkimuksessa (Meany ja muut⁸ (1989)), johon osallistui 46 potilasta, lumelääkkeeseen vertailut nikorandiiliannokset olivat 10 mg kahdesti päivässä ja 20 mg kahdesti päivässä. Tässä tutkimuksessa 10 mg kahdesti päivässä -nikorandiiliannos pidensi angina pectoris -kohtauksen alkamiseen kuluvaa aikaa ja lyhensi ST-segmentin 1 mm:n laskuun kuluvaa aikaa yhtä tehokkaasti kuin 20 mg kahdesti päivässä -annos. Nikorandiili 20 mg oli tehokkaampi sydämen lepovaiheen aikaisen systolisen verenpaineen alentamisessa ja rasituksen kokonaiskuormituksen lisäämisessä (55 prosenttia vs. 94 prosenttia). Kun otetaan huomioon, että tähän tutkimukseen osallistui vähän potilaita, ei voitu tehdä päätelmää 10 mg kahdesti päivässä -annoksen tehosta verrattuna 20 mg kahdesti päivässä -annokseen. Tärkeät määritetyt riskit (maha-suolikanavan, ihon, limakalvojen, sukupuolielinten ja silmien haavaumat, perforaatiot, fistelit ja märkäpesäkkeet) on kuitenkin tunnistettu ja niitä on seurattu vuodesta 1997 alkaen. Vaikuttaa siltä, että useimmat haittavaikutustapaukset (maha-suolikanavan haavaumia lukuun ottamatta) ilmoitettiin annoksesta, joka oli yli 20 mg päivässä. Kun annos on 40 mg päivässä, haittatapahtumat, kuten maha-suolikanavan ja ihon haavaumat sekä maha-suolikanavan verenvuoto, lisääntyvät voimakkaasti. Saatavilla ei ole tietoja siitä, montako potilasta kullakin nikorandiiliannoksella hoidettiin, joten ei siis tiedetä, olisiko annoksen pienentäminen vähentänyt haavaumien esiintymistä ilman, että lääke ei olisi enää tehonnut.

Vaikuttaa siis siltä, että 20 mg kahdesti päivässä -annos lisää haavaumien riskiä, eikä se takaa, että käyttö oireenmukaisessa hoidossa olisi turvallista. Koska missään tutkimuksessa tehoa ei osoitettu annoksilla, jotka olivat alle 20 mg kahdesti päivässä, ja koska myrkyllisyys on annosriippuvaista ja koska sitä esiintyy jo 20 mg kahdesti päivässä -annoksella, käyttöaihe on rajattava toissijaiseksi hoitovaihtoehdoksi, kuten kohdassa 4.1 on suositeltu turvallisuussyistä.

Haavaumien riski todettiin pääasiassa markkinoitavaa valmistetta koskevien turvallisuusraporttien perusteella. Tapahtumien määrä esitettiin erilaisiin päivittäisannoksiin jaoteltuina nikorandiilin edellisessä määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa (raportointijakso 1. maaliskuuta 2010 – 28. helmikuuta 2013).

Haavaumien osalta niiden varhainen diagnosointi ja nikorandiilihoidon lopettaminen vaikuttavat olevan tarkoituksenmukaisimmat toimenpiteet paranemisen ja nopean toipumisen kannalta. Tämänhetkisen

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.

tietämyksen perusteella varhainen diagnosointi ja nikorandiilihoidon määrittäminen mahdolliseksi haavaumia aiheuttavaksi syyksi ovat paras tapa ehkäistä vakavampia haavaumia ja varmistaa paraneminen. Tiedottaminen ja kouluttaminen, jotta saadaan sellaista tietoa, että tämä diagnoosi osataan tehdä, ovat paras tähän mennessä määritetty riskinminimointitoimenpide.

Läaketurvatoimintasuunnitelmaan kuuluva takautuva arviointi on edellytys sille, että haavaumien kehittymiseen johtavat tekijät ymmärretään perinpohjaisesti.

Myyntiluvan haltijat suunnittelevat jo markkinoille tulon jälkeisen turvallisuustutkimuksen lisäksi toteuttavaa takautuvaa tutkimusta, joka perustuu potilaskohorttiin. Tutkimuksen tavoitteena on kvantifioida nikorandiililla hoidetuilla potilailla esiintyvät haavaumat (muun muassa maha-suolikanavan, ihon, silmien, limakalvojen ja peräaukon alueella joko yksittäin tai useammassa paikassa esiintyvät haavaumat) sekä niistä johtuva eroosio, perforaatio, verenvuoto, märkäpesäkkeiden muodostuminen, fistelit ja haavan pitkittynyt paraneminen todellisissa olosuhteissa. Lisäksi tutkimuksessa pyritään määrittämään suuren riskin potilasalaryhmät ja muut riskitekijät sekä arvioimaan annoksen ja ajan vaikutusta.

Tuloksia tästä markkinoille tulon jälkeisestä turvallisuustutkimuksesta odotetaan saatavan vuoden 2015 ensimmäisellä neljänneksellä. Siihen saakka lääkevalmistekomitea pitää haavaumien varhaista diagnosointia ja nikorandiilihoidon lopettamista parhaana keinona varmistaa paraneminen ja nopea toipuminen.

Yhteistyömenettelyssä⁹ erikseen arvioidun riskinhallintasuunnitelman mukaan suoraan terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu kirje, jossa korostetaan haavaumien riskiä, on jo suunniteltu jaettavaksi kaikkiin jäsenvaltioihin. Lääkevalmistekomitea katsoo, että tässä kirjeessä tulisi tiedottaa myös tärkeimmistä muutoksista, jotka valmistetietoihin tehdään tämän yhtenäistämismenettelyn perusteella. Päätöksen siitä, onko se tarpeen, voi kuitenkin tehdä kukin toimivaltainen viranomainen kansallisella tasolla. Yhtenäisyyden vuoksi myyntiluvan haltijoiden on laadittava yhteinen suoraan terveydenhuollon ammattilaisille osoitettava kirje, jos toimivaltainen viranomainen pyytää sitä. Myyntiluvan haltijoiden on arvioitava tämän kirjeen vaikutus sen jälkeen, kun se on lähetetty.

Lääkevalmistekomitea totesi, että aasialaisten potilaiden päivittäisannos on pienempi kuin eurooppalaisille potilaille määritetty annos. Lääkkeen eurooppalainen ja aasialainen kehityssuunnitelma on laadittu toisistaan riippumatta näitä kahta eri populaatiota varten.

Kuten kansainvälisen yhtenäistämiskokouksen (ICH:n) nykyisissä, vuodelta 1998 peräisin olevissa ohjeissa "Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data" (etniset tekijät ulkomaisten kliinisten tietojen hyväksyttävyyden kannalta) on määritetty, on erittäin tärkeää arvioida farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa sekä niiden vertailtavuutta kolmessa suurimmassa roturyhmässä, jotka ovat merkittävimpiä ICH-alueilla (aasialaiset, mustat, kaukasialaiset), kun rekisteröidään lääkkeitä ICH-alueilla.

Lumelääkkeeseen verrattuna viiden (5) mg:n annos nikorandiilia kahdesti päivässä ei parantanut rasisuskykyä objektiivisesti. Sitä, että viiden milligramman kerta-annoksen paremmuus lumelääkkeeseen nähden oli tilastollisesti merkitsevää, ei pidetty oleellisena todisteena tehosta toistuvan annostuksen jälkeen, koska kyseessä oli vain akuutti antokerta, eikä se kuulunut tutkimuksen tavoitteisiin. Sitä vastoin Japanissa 5 mg:n annos kahdesti päivässä on suositeltu aloitusannos.

Vaikka viiden milligramman annos tehoaa japanilaisiin potilaisiin, sen on kuitenkin osoitettu aiheuttavan jonkin verran hemodynaamisia muutoksia. Sen lisäksi, että hoitovasteessa oli mahdollisia eroja kaukasialaisten ja japanilaisten potilaiden välillä (painon osalta), useimmat tutkimukset, joiden perusteella kahdesti päivässä otettava 5 mg:n annos määritettiin, olivat avoimia kontrolloimattomia

⁹ Menettelyn UK/H/xxx/WS147 on määrä päättävä aikaisintaan toukokuun 2015 lopussa.

tutkimuksia. Japanilaisissa tutkimuksissa, jotka olivat kaksoissokkoutettuja ja kontrolloituja, on käytetty suurempia kerta-annoksia, esimerkiksi 10 tai 30 mg nikorandiilia.

Niinpä 10 ja 20 mg kahdesti päivässä -annokset näyttävät olevan paras kompromissi tehon ja kliinisen hyväksyttävyyden välillä. Sen vuoksi näitä annoksia käytettiin kaikissa keskeisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa. Yleisesti voidaan todeta, että hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Siksi 20 mg:n päivittäisannosta ei voitu yleistää. Aasialaispotilaiden päivittäisannosta ei voi ekstrapoloida eurooppalaisiin potilaisiin, mitä lääkevalmistekomitea pitää hyväksyttävänä.

Erityispotilasryhmät

Sepelvaltimotautipotilaat

Sepelvaltimotautiin liittyvien tapahtumien ehkäisemiseksi ei ehdotettu annossuositusta, ja valmistetietoja muutettiin tämän mukaisesti. Valmisteyhteenvedosta on poistettu annossuositus, joka koski sepelvaltimotautiin liittyvien tapahtumien ehkäisemistä vakaata angina pectorista sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Valmistetietoja koskevien ohjeiden (päivätty syyskuussa 2009) mukaan pediatrisista potilaista saatavilla olevista tiedoista on tehtävä yhteenveto käyttämällä kohdassa 4.2 tiettyjä vakiolausekkeita. Seuraavaa, pediatrisia potilasryhmiä koskevaa virkettä suositeltiin käytettäväksi:

<Kauppanimi>-valmistetta ei suositella pediatrisille potilaille, koska sen turvallisuutta ja tehoa tässä potilasryhmässä ei ole varmistettu.

Antotapa

Tätä kohtaa täsmennettiin maininnalla, ettei tabletteja saa poistaa läpipainopaikkauksesta ennen niiden ottamista (ristiviitteet kohtiin 4.4 ja 6.4), koska ne ovat kosteudelle herkkiä, ja maininnalla, että lääkkeen teho heikkenee, jos se otetaan ruoan kanssa.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Eri valmisteyhteenvedojen nykyisissä sanamuodoissa ei ollut suuria eroja. Tähän kohtaan lisättiin kuitenkin kaksi vasta-aihetta, jotka liittyivät akuutin keuhkopöhön ja hypovolemian riskiin.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alun perin glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos oli lisätty vasta-aiheeksi. Tämä perustui kuitenkin vähäiseen näyttöön, joka oli saatu kirjallisuudesta¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Nikorandiili saattaa vaikuttaa osittain nitraattiosan kautta, mikä näyttää laukaisevan methemoglobinemian hapetusprosessin välityksellä. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoo, että hapetusprosessin taso ei ole välttämättä kliinisesti merkittävää, koska nikorandiilin käyttöön liittyvästä methemoglobinemiasta on ilmoitettu vain yksi tapaus. Vasta-aihetta ei siksi pidetä perusteltuna, mutta lääkevalmistekomitea edellyttää kuitenkin, että valmisteyhteenvedoon lisätään sitä koskeva varoitus. Siinä tulee mainita, että nikorandiilia on käytettävä varoen potilailla, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, koska se voi johtaa methemoglobinemiaan. Tämä perustuu teoreettiseen mekanismiin, jonka mukaan orgaanisten nitriittien metabolia laukaisee tämän prosessin, jonka lopputuloksena muodostuu nitriittejä.

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

Lisäksi kahdessa hemodynaamisessa tutkimuksessa (SG 002 ja EMD 034) tutkittiin nikorandiilin suun kautta otettujen kerta-annosten (40 mg, 60 mg, 80 mg) hemodynaamisia vaikutuksia yhteensä 21 potilaalla, joita voitiin arvioida farmakodynaamisesti ja joilla oli vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat III ja IV). SG 002 oli avoin kontrolloimaton tutkimus, ja EMD 034 oli kaksoissokkoutettu satunnaistettu vertaileva tutkimus. Hemodynaamisten tulosten perusteella tehty päätelmä oli se, että nikorandiilin vaikutus kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan oli suotuisa arvioiduilla potilailla: se vähensi kuormitusta ja paransi sydämen pumppaustoimintaa.

Esikuormituksen pieneneminen oli suhteellisesti tärkeämpää kuin jälkikuormituksen pieneneminen. Verisuonten kapasitanssiin kohdistuva vaikutus oli pienempi kuin nitraateilla aikaansaatu vaikutus. Asentoon liittyvää hypotensiota havaittiin, joskin vain ensimmäisen antokerran jälkeen riippumatta siitä, oliko annos 40 vai 60 mg.

Saatavilla ei kuitenkaan ole tietoja nikorandiilin tehosta toistuvan suun kautta annostuksen jälkeen potilailla, joilla on NYHA III- tai IV-luokan sydämen vajaatoiminta.

Kliinisiä tietoja nikorandiilin käytön turvallisuudesta NYHA III- tai IV-luokan sydämen vajaatoiminnan yhteydessä ei ole. Siksi lääkevalmistekomitea kehotti myyntiluvan haltijoita lisäämään valmistetietoihin maininnan, että nikorandiilia on käytettävä tämän potilasryhmän hoidossa varoen.

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nikorandiili saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa. Tulehduskipulääkkeiden kanssa sitä esiintyy harvoin. Se kehittyy todennäköisemmin potilaille, joilla on tiettyjä riskitekijöitä; tällaisia potilaita ovat esimerkiksi ne, jotka saavat kaliumlisiä tai kaliumia säästäviä diureetteja.

Nikorandiilin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi siis suurentaa hyperkalemian riskiä synergistisen vaikutuksen takia.

Nikorandiili voi myös aiheuttaa maha-suolikanavan haavaumia, perforaatiota ja verenvuotoa. Nikorandiilin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi siis suurentaa myös näiden tapahtumien riskiä synergistisen vaikutuksen takia. Tulehduskipulääkkeet saattavat aiheuttaa kliinisesti merkittäviä maha-suolikanavan vaurioita ja lisätä verenvuodon ja perforaation esiintymistä maha-suolikanavan yläosassa, vaikka vakavat komplikaatiot ja kuolema ovat suhteellisen harvinaisia. Nämä lääkkeet voivat vaurioittaa myös distaalista ohutsuolta ja koolonia.

Sen vuoksi lääkevalmistekomitea suositteli, että valmisteyhteenvedon tähän kohtaan lisätään maininta tulehduskipulääkkeisiin liittyvästä yhteisvaikutuksesta ja ristiviittaus kohtaan 4.4.

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä, asetyylisalisyylihappo mukaan luettuna, sekä kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisyyn että tulehdusta estävinä annoksina, vakavien komplikaatioiden, kuten maha-suolikanavan haavaumien, perforaation ja verenvuodon, riski on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Nikorandiilin käytössä muiden kaliumpitoisuutta lisäävien lääkevalmisteiden kanssa on oltava varovainen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Lisäksi lääkevalmistekomitea suositteli, että valmisteyhteenvedon lisätään tieto nikorandiilin ja asenokumarolin välisen yhteisvaikutuksen puuttumisesta ja ristiviittaus kohtaan 4.4, jotta lääkäri voi ottaa haavaumien ja niihin liittyvän verenvuodon riskin huomioon.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Tämä valmisteyhteenvedon kohta on yhtenäistetty, ja se sisältää oleelliset saatavilla olevat tiedot.

Nikorandiilin vaikutusmekanismia nikotiiniamidiesterinä selvennettiin ja sanamuotoa yhtenäistettiin.

Nikorandiili on verisuonia laajentava aine, jonka kaksinkertainen vaikutusmekanismi rentouttaa verisuonten sileitä toonisia lihaksia sekä laskimoissa että valtimoissa. Sillä on myös kaliumkanavaa avaava vaikutus. Kaliumkanavien aktivointi aiheuttaa verisuonten solukalvojen hyperpolarisaatiota ja rentouttaa valtimoiden lihaksia, jolloin valtimot laajenevat ja jälkikuormitus pienenee. Lisäksi kaliumkanavan aktivoitumisesta syntyy sydäntä suojaavia vaikutuksia, jotka jäljittelevät iskeemistä harjaantumista.

Nitraattiosansa ansiosta nikorandiili rentouttaa myös verisuonten sileitä lihaksia etenkin laskimojärjestelmässä lisäämällä solunsisäisen syklisen guanosinimonofosfaatin (GMP:n) pitoisuutta. Tällöin kertymä kapasitanssisuonissa lisääntyy ja esikuormitus pienenee.

Nikorandiililla on osoitettu olevan suora vaikutus sepelvaltimoihin sekä normaaleissa että stenoottisissa segmenteissä ilman, että se johtaisi steal-oireyhtymään. Lisäksi loppudiasistolisen paineen ja seinämän tension aleneminen heikentää verisuonten vastuksen ekstravaskulaarista komponenttia. Tämä kaikki parantaa sydänlihaksen happitasapainoa ja verenvirtausta sydänlihaksen poststenoottisille alueille.

Nikorandiilin on osoitettu vaikuttavan myös spasmolyttisesti sekä *in vitro*- että *in vivo* -tutkimuksissa, ja se reversoi metakoliinin tai noradrenaliinin aiheuttamaa sepelvaltimospasmia.

Nikorandiililla ei ole suoraa vaikutusta sydänlihaksen supistumiskykyyn.

IONA-tutkimuksen tuloksista laadittiin yhteenveto, jonka sanamuoto oli sama kummassakin valmisteryhmässä. IONA-tutkimus oli siis satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumelääkekontrolloitu tutkimus. Siihen osallistui 5 126 yli 45-vuotiasta potilasta, joilla oli krooninen vakaa angina pectoris ja joita hoidettiin angina pectoriksen hoidossa käytettävillä vakiolääkkeillä. Näillä potilailla oli myös suuri kardiovaskulaaristen tapahtumien riski, koska heillä oli ollut aiemmin joko sydäninfarkti tai heille oli tehty sepelvaltimon ohitusleikkaus, tai heillä oli angiografiassa vahvistettu sepelvaltimotauti taikka rasisuskokeen tulos oli ollut positiivinen kahden edeltävän vuoden aikana. Lisäksi potilaita koski myös jokin seuraavista: vasemman kammion hypertrofia EKG:ssa, vasemman kammion ejektiofraktio ≤ 45 prosenttia tai loppudiastolinen läpimitta > 55 mm, ikä ≤ 65 vuotta, diabetes, kohonnut verenpaine, perifeerinen verisuonisairaus tai aivoverisuonisairaus.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Tämä valmisteyhteenvedon kohta on yhtenäistetty oleellisten saatavilla olevien tietojen selventämiseksi ja yhtenäistämiseksi.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tämä valmisteyhteenvedon kohta on yhtenäistetty, ja se sisältää oleelliset saatavilla olevat tiedot. Hedelmällisyyden heikentymistä, alkioon kohdistuvaa myrkyllisyyttä sekä peri- ja postnataalista myrkyllisyyttä koskevia kohtia selvennettiin.

Myyntipäällyksmerkinnät

Myyntipäällyksmerkinnät tarkistettiin tämän menettelyn aikana, eikä niihin tehty muutoksia.

Pakkausseloste

Kaikkien valmisteyhteenvedon tehtävien muutosten perusteella myös pakkausselosteeseen tehtiin muutoksia. Lääkevalmistekomitea hyväksyi lopullisen pakkausselostetekstin.

Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Myyntiluvan haltijoiden ehdotusten ja vastausten arvioinnin sekä komiteassa käytyjen keskustelujen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi Ikorelin ja sen muiden kauppanimien sekä Dancorin ja sen muiden kauppanimien yhtenäistetyt valmistetietoasiakirjat.

Ottaen huomioon, että

- menettelyn tavoitteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäälyysmerkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta

lääkevalmistekomitea katsoi, että Ikorelin ja sen muiden kauppanimien sekä Dancorin ja sen muiden kauppanimien hyöty-riskisuhdetta on pidettävä suotuisana. Lääkevalmistekomitea antoi myönteisen lausunnon, jossa se suosittelee niiden myyntilupien ehtojen muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausselosteet esitetään lääkevalmistekomitean Ikorelia ja sen muita kauppanimiä sekä Dancoria ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevan lausunnon liitteessä III.