

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique d'Ikorel et noms associés, et de Dancor et noms associés (voir Annexe I)

Le nicorandil est un agent vasodilatateur utilisé dans le traitement de l'angine de poitrine (angor). Le nicorandil possède un double mécanisme d'action entraînant un relâchement des muscles lisses vasculaires. Il active l'ouverture des canaux potassiques, provoquant une vasodilatation artérielle qui réduit la postcharge, tandis que son composant nitré favorise le relâchement veineux, induisant une diminution de la précharge. Le nicorandil exerce un effet direct sur les artères coronaires sans entraîner de phénomène de vol coronaire. Cette action globale améliore le débit sanguin dans les zones post-sténotiques et l'oxygénation du myocarde. Les médicaments Ikorel et Dancor sont enregistrés et commercialisés dans les États membres de l'UE suivants: Autriche, Danemark, France, Irlande, Pays-Bas, Portugal et Royaume-Uni. Ils sont également disponibles dans l'UE sous d'autres dénominations commerciales: Adancor, Angicor et Nicorandil Zentiva. Le nicorandil a été synthétisé et développé par Chugai Pharmaceutical Co., Ltd en 1975 en tant que produit destiné à provoquer une vasodilatation des coronaires.

En raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation d'Ikorel et noms associés, et de Dancor et noms associés, ces produits ont été inclus dans la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), demandée par le Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées - médicaments à usage humain (CMD(h)). La Commission européenne a notifié au secrétariat de l'Agence européenne des médicaments/du comité des médicaments à usage humain (EMA/CHMP) une saisine officielle formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE afin de résoudre les divergences entre les informations sur le produit autorisées au niveau national pour les produits susmentionnés et ainsi de les harmoniser dans l'ensemble de l'UE.

Des réunions entre l'EMA et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont été organisées préalablement à la procédure de saisine. Le CHMP a transmis une liste de questions aux titulaires d'AMM, mettant en relief les rubriques du RCP des produits où il existait des divergences. Plusieurs rubriques du résumé des caractéristiques du produit ont été analysées et leur contenu reformulé. Les principaux points abordés pour l'harmonisation des différentes rubriques du RCP sont résumés ci-dessous.

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

i. Angor

Le nicorandil a un double effet pharmacologique; l'activation des canaux potassiques à rectification entrante sensibles à l'ATP, et (de façon similaire à la nitroglycérine) l'augmentation de la production d'oxyde nitrique. Il en résulte un effet net de réduction de la précharge et de la postcharge ventriculaires.

L'efficacité démontrée dans le programme clinique a été appréciée par la mesure des taux d'attaque sous antiangineux lors d'épreuves d'effort. Le principal critère objectif d'évaluation de l'efficacité était la capacité d'effort exprimée en termes de délai d'apparition de l'angor, durée totale de l'effort et délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm du segment ST. En plus de ses propriétés antiangineuses, le nicorandil est censé avoir des propriétés cardioprotectrices.

Plusieurs études cliniques^{1,2,3,4} menées chez des patients atteints d'angor ont montré que le traitement par 10 ou 20 mg de nicorandil deux fois par jour prolonge le délai d'apparition de l'ischémie pendant l'effort et la durée totale de l'effort.

L'activité anti-ischémique du nicorandil semble être comparable à celle du diltiazem, de la nifédipine, des dérivés nitrés et du propranolol.

La demi-vie de 6 à 8 heures permet une administration biquotidienne, et des posologies quotidiennes totales entre 10 et 40 mg se sont avérées efficaces chez les patients atteints d'un angor chronique stable.

Dans l'ensemble, le nicorandil présente une efficacité modérée pour améliorer la capacité d'effort par rapport au placebo et semble comparable aux autres thérapies antiangineuses.

Les dernières lignes directrices de la société européenne de cardiologie relatives à la prise en charge de l'angor stable⁵, datant de 2013, formulent les recommandations suivantes concernant l'utilisation du nicorandil dans les traitements pharmacologiques afin d'améliorer les symptômes et/ou de réduire l'ischémie chez les patients atteints d'un angor stable:

- En cas d'intolérance aux bêtabloquants ou d'essai de monothérapie peu efficace avec un inhibiteur calcique (ICa): utiliser un dérivé nitré à longue durée d'action, ou le nicorandil (classe I, niveau de preuve C).
- Si l'ICa en monothérapie ou la thérapie d'association (ICa avec bêtabloquant) est un échec, remplacer l'ICa par un dérivé nitré à longue durée d'action ou le nicorandil. Veiller à éviter la tolérance aux dérivés nitrés (classe IIb, niveau de preuve C).

Compte tenu de ce qui précède, le CHMP a estimé que pour le traitement de l'angor stable symptomatique, le nicorandil doit être envisagé en deuxième intention. L'indication proposée doit être révisée comme suit:

<Nom de fantaisie> est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique des patients atteints d'angine de poitrine (angor) stable qui sont insuffisamment contrôlés par les traitements antiangineux de première intention (tels que bêtabloquants et/ou inhibiteurs calciques) ou qui présentent une contre-indication ou une intolérance à ces traitements.

ii. Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients présentant une coronaropathie stable

L'efficacité du nicorandil sur le risque cardiovasculaire chez les patients présentant un angor stable repose principalement sur l'étude pivot IONA⁶ et l'étude complémentaire Nishimura⁷ (2009), dont

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 Guermonprez 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

le nombre de patients enrôlés était trop faible pour évaluer de manière appropriée l'efficacité sur les critères de jugement de morbi-mortalité. D'autres études n'ont pas enrôlé de patients atteints d'angor stable et ne sont donc pas pertinentes pour évaluer son efficacité dans le traitement de l'angor.

IONA est la seule étude montrant un effet bénéfique du nicorandil associé aux traitements antiangineux standard sur la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'angor stable. Cependant, le critère de jugement principal est faible car il inclut le critère «réduction des hospitalisations» qui est un critère subjectif pour la prévention cardiovasculaire chez les patients coronariens présentant un angor. De plus, le composite des 3 critères hétérogènes de ce critère de jugement principal, à savoir décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde et hospitalisation, est surtout fonction de la réduction des hospitalisations avec une significativité marginale ($p=0,014$). En outre, le critère de jugement secondaire, à savoir le composite décès de cause cardiovasculaire/infarctus du myocarde, n'atteint pas un seuil de significativité statistique et confirme de ce fait la faiblesse et l'absence de pertinence du critère de jugement principal. Qui plus est, cette étude est limitée par la population enrôlée présentant une faible revascularisation.

L'étude IONA a été menée à une époque où le traitement standard pour la prise en charge des patients coronariens était différent de la pratique actuelle, en termes de revascularisation, de stratégies antiangineuses, etc., et ne permet pas de tirer de conclusions sur la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients coronariens présentant un angor.

Les données disponibles sur la prévention cardiovasculaire peuvent suggérer un effet favorable du nicorandil dans la réduction du risque cardiovasculaire, principalement par réduction des hospitalisations. Toutefois, les fortes incertitudes concernant cet effet préventif ne permettent pas d'émettre la moindre recommandation et ne plaident pas en faveur d'une telle indication. De plus, les événements indésirables observés lors de la surveillance après mise sur le marché sont supérieurs au bénéfice marginal obtenu dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients présentant un angor stable. Par conséquent, le CHMP est d'avis que cette indication n'est pas justifiée, par manque de données appropriées.

Bien que l'étude IONA n'étaye pas suffisamment l'indication de prévention, la totalité des données, y compris IONA, étayaient solidement la nouvelle indication symptomatique proposée ci-dessus.

Le CHMP a donc estimé que l'indication de prévention cardiovasculaire ne s'est pas trouvée davantage justifiée.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

La plupart des études ont été réalisées en utilisant 10 mg deux fois par jour (b.i.d.), puis 20 mg b.i.d.. De ce fait, les critères de jugement ont été analysés pour la posologie de 20 mg b.i.d..

Une étude réalisée par Meany et al.⁸ (1989) sur 46 patients a comparé le nicorandil 10 mg b.i.d. et 20 mg b.i.d. à un placebo. Dans cette étude, le nicorandil à 10 mg b.i.d. était aussi efficace qu'à 20 mg b.i.d. pour augmenter le délai d'apparition de l'angor et pour réduire le délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm du segment ST. Le nicorandil 20 mg était plus efficace pour réduire la pression artérielle systolique (SBP) au repos et augmenter la charge totale de l'effort (55 % contre 94 %). Compte tenu du faible nombre de patients enrôlés dans cette étude, aucune conclusion sur l'efficacité de 10 mg b.i.d. vs 20 mg b.i.d. n'a pu être tirée.

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.

Par contre, le risque identifié, important, d'ulcérations (gastro-intestinales, cutanées, muqueuses, génitales et oculaires) et de perforations, de fistules et d'abcès est reconnu et fait l'objet d'une surveillance depuis 1997. Il semble que la majorité des cas, hormis les ulcérations gastro-intestinales, ont été signalés à une dose plus élevée que 20 mg/jour. On note une forte augmentation des événements indésirables tels qu'ulcérations gastro-intestinales, ulcérations cutanées, hémorragie gastro-intestinale, survenant à 40 mg par jour. Le nombre de patients traités par nicorandil en fonction de la dose est une donnée qui n'est pas disponible; c'est la raison pour laquelle on ne sait pas si une diminution de la dose permettrait une diminution des ulcérations sans perte d'efficacité.

Pour conclure, il semble que la dose de 20 mg b.i.d. augmente le risque d'ulcération, et ne garantit pas une utilisation sûre dans le cadre d'un traitement symptomatique. Par conséquent, étant donné qu'aucune des études réalisées ne montre une efficacité aux doses inférieures à 20 mg b.i.d., et que la toxicité dépend de la dose et apparaît à 20 mg b.i.d., l'indication doit être restreinte au traitement de deuxième intention ainsi qu'il est recommandé dans la rubrique 4.1 pour des raisons de sécurité.

Le risque d'ulcérations a été établi principalement suite aux rapports de sécurité reçus en association avec le produit commercialisé. Les nombres d'événements étaient présentés en fonction des différentes doses quotidiennes dans le dernier rapport périodique de sécurité (PSUR) concernant le nicorandil (période considérée: du 1 mars 2010 au 28 février 2013).

Dans un contexte d'ulcération, le diagnostic précoce des ulcérations et l'arrêt du traitement par nicorandil semblent être les mesures les plus appropriées pour la cicatrisation et un prompt rétablissement. Avec les connaissances actuelles, le diagnostic précoce et l'identification du traitement par nicorandil comme cause possible de la survenue d'ulcérations constituent le meilleur moyen d'éviter des ulcérations plus graves et de favoriser la guérison. L'information/éducation visant à acquérir des connaissances qui permettent de poser ce diagnostic représente la meilleure mesure de minimisation des risques identifiée à ce jour.

La phase d'évaluation rétrospective prévue dans le cadre du plan de pharmacovigilance est un prérequis pour mieux comprendre les facteurs responsables du développement d'ulcérations.

De plus, une étude rétrospective, de type PASS, s'appuyant sur une cohorte de patients, est déjà planifiée par les titulaires d'AMM. Les objectifs sont de quantifier les taux d'ulcération chez les patients traités par nicorandil (incluant, mais sans s'y limiter, les atteintes gastro-intestinales, cutanées, oculaires, muqueuses, anales; de localisation unique ou multiple chez un même patient), ainsi que les complications associées: érosion, perforation, hémorragie, formation d'abcès, fistules et retard de cicatrisation en situation réelle. Cette étude prévoit également d'identifier des sous-groupes à risque élevé, d'autres facteurs de risque, et d'évaluer les effets de la dose et de la durée de traitement.

Les résultats de cette étude PASS sont attendus pour le premier trimestre 2015. D'ici là, il est admis par le CHMP que dans un contexte d'ulcération, le diagnostic précoce des ulcérations et l'arrêt du traitement par nicorandil semblent être les mesures les plus appropriées pour assurer la cicatrisation et un prompt rétablissement.

Conformément au plan de gestion des risques évalué séparément dans une procédure de partage des tâches⁹, il est déjà prévu de diffuser dans tous les États membres une lettre aux professionnels de la santé (DHPC) mettant en exergue le risque d'ulcération. Le CHMP considère que la DHPC doit également donner des informations sur les principales modifications des informations sur le produit

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

découlant de cette procédure d'harmonisation; cette décision doit être prise au niveau national par chaque autorité compétente, si elle le juge nécessaire. Dans un souci de cohérence, les titulaires d'AMM doivent fournir une DHPC commune, si l'autorité nationale l'exige. Les titulaires d'AMM devront évaluer l'impact de cette DHPC une fois qu'elle aura été envoyée.

Le CHMP a relevé que la dose quotidienne pour les patients asiatiques est inférieure à celle définie pour les patients européens. Les plans de développement en Europe et en Asie ont été conduits indépendamment dans ces deux populations différentes.

Comme le précisent les dernières orientations de l'ICH de 1998 intitulées «Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data», l'évaluation des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et leur comparabilité chez les trois principaux groupes ethniques intéressant les régions de l'ICH (races asiatique, noire, caucasienne) sont essentielles pour l'enregistrement des médicaments dans les régions de l'ICH.

Cinq (5) mg de nicorandil b.i.d. est une dose qui n'a pas réussi à montrer la moindre amélioration objective de la performance à l'effort par rapport au placebo. La supériorité statistiquement significative d'une seule dose de 5 mg par rapport au placebo n'a pas été considérée comme une preuve pertinente d'efficacité après une administration répétée, car il s'agissait d'une administration aiguë uniquement, et ce n'était pas l'objet de l'étude. Cela contraste avec le schéma posologique en vigueur au Japon où 5 mg b.i.d. est la dose initiale recommandée.

Cependant, il a été montré que la dose de 5 mg, bien qu'active chez les patients japonais, induit de faibles changements hémodynamiques. De plus, hormis une éventuelle différence de réponse entre les patients caucasiens et japonais (eu égard au poids), la plupart des études à partir desquelles la dose de 5 mg b.i.d. a été déterminée étaient des protocoles non contrôlés ouverts. Qui plus est, les études japonaises avec un plan contrôlé randomisé en double aveugle avaient utilisé des doses uniques plus élevées, à savoir 10 ou 30 mg de nicorandil.

Par conséquent, les doses de 10 et 20 mg b.i.d. semblaient offrir le meilleur compromis entre efficacité et acceptabilité clinique. Ce sont donc ces doses qui ont été utilisées dans tous les principaux essais contrôlés. D'une manière générale, on peut affirmer que le traitement doit être conduit avec la dose efficace la plus faible.

Par conséquent, la dose quotidienne de 20 mg n'a pas pu être généralisée. La dose quotidienne chez les patients asiatiques ne peut pas être extrapolée aux patients européens; ce fait est admis par le CHMP.

Populations spéciales

Patients présentant une coronaropathie

Aucune recommandation de dose n'est proposée pour la prévention des événements coronariens, et les informations sur le produit ont été adaptées en conséquence. La recommandation de dose concernant la prévention des événements coronariens chez les patients présentant un angor stable a été retirée du RCP.

Patients pédiatriques

Selon la ligne directrice relative au RCP (datant de septembre 2009), les informations disponibles sur les patients pédiatriques doivent être résumées au moyen de certains libellés standard dans la rubrique 4.2. La phrase suivante a été recommandée pour les populations pédiatriques:

L'utilisation de <Nom de fantaisie> n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques, car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients.

Mode d'administration

Cette rubrique a été clarifiée en précisant que les comprimés doivent être conservés dans la plaquette jusqu'au moment de leur prise (avec des renvois aux rubriques 4.4 et 6.4), car ils sont sensibles à l'humidité, et en mentionnant l'absence d'interaction avec la consommation d'aliments.

Rubrique 4.3 – Contre-indications

Il n'y a aucun écart majeur entre les formulations existantes dans les différents RCP. Toutefois, deux contre-indications liées au risque d'œdème pulmonaire aigu et d'hypovolémie ont été ajoutées dans cette rubrique.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

À l'origine, le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase était une contre-indication incluse dans cette rubrique. Mais il n'existait que peu de données probantes à l'appui, dans la littérature¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Une partie de l'action du nicorandil pourrait être due à son groupement nitré, par un mécanisme qui semble être à l'origine d'une méthémoglobinémie, via un processus oxydatif. Cependant, le CHMP est d'avis que l'ampleur de ce processus oxydatif peut ne pas être cliniquement pertinente car il n'y a eu qu'un seul cas de méthémoglobinémie signalé en association avec l'utilisation du nicorandil. Par conséquent, une contre-indication ne se justifie pas, mais une indication de mise en garde est demandée par le CHMP. Celle-ci doit refléter le fait que le nicorandil doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, car il pourrait alors entraîner une méthémoglobinémie selon un processus qui serait déclenché, en théorie, par la métabolisation des nitrates organiques en nitrites.

De plus, deux études hémodynamiques (SG 002 et EMD 034) ont étudié les effets hémodynamiques de doses orales uniques de nicorandil (40 mg, 60 mg, 80 mg) chez un total de 21 patients évaluable au plan pharmacodynamique, atteints d'une insuffisance cardiaque sévère (de classe III ou IV selon N.Y.H.A.). L'étude SG 002 était une étude ouverte non contrôlée et l'étude EMD 034 était une étude croisée randomisée en double aveugle. Les résultats hémodynamiques ont permis de conclure que le nicorandil produisait un effet bénéfique chez les patients évalués pour insuffisance cardiaque congestive, en exerçant un effet de décharge et en améliorant la fonction de pompage du cœur.

La diminution de la précharge était proportionnellement plus importante que celle de la postcharge. L'effet sur la capacité veineuse était moindre qu'avec les dérivés nitrés. Une hypotension orthostatique a été observée, mais seulement après la première administration, qu'elle soit de 40 ou de 60 mg.

Par contre, il n'y a pas de données disponibles concernant l'efficacité de l'administration orale répétée de nicorandil chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque de classe III-IV NYHA.

Il existe un manque de données cliniques concernant la sécurité de l'utilisation du nicorandil dans l'insuffisance cardiaque de classe III-IV NYHA. Le CHMP a donc demandé aux titulaires d'AMM d'inclure une mention indiquant que le nicorandil doit être utilisé avec prudence dans une telle population.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

Le nicorandil peut induire une hyperkaliémie. La survenue d'une hyperkaliémie est rare avec les AINS. Sa survenue est plus probable chez les patients présentant des facteurs de risque spécifiques tels que ceux recevant des suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne potassique.

Par conséquent, l'administration simultanée de nicorandil et d'AINS peut accroître le risque d'hyperkaliémie du fait d'un effet synergique.

Le nicorandil peut également induire des ulcérations, perforations et hémorragies gastro-intestinales; par conséquent, l'administration simultanée de nicorandil et d'AINS peut accroître le risque d'ulcérations, de perforations et d'hémorragies gastro-intestinales du fait d'un effet synergique. Les AINS peuvent entraîner des lésions cliniquement importantes de l'appareil digestif, en augmentant l'incidence des saignements dans la partie supérieure de l'appareil digestif et des perforations, mais les complications graves et les décès sont relativement rares. Les AINS ont également été associés à des lésions de la partie distale de l'intestin grêle et du côlon.

Par conséquent, une mention concernant l'interaction avec les AINS a été recommandée par le CHMP pour cette rubrique du RCP, renvoyant également à la rubrique 4.4.

Chez les patients recevant un traitement concomitant par des AINS, y compris l'acide acétylsalicylique aux posologies utilisées aussi bien en prévention cardiovasculaire que pour ses effets anti-inflammatoires, il existe un risque accru de complications graves telles que des ulcérations, des perforations et des hémorragies gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

La prudence est recommandée en cas d'utilisation du nicorandil en association avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations de potassium (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Le CHMP a également recommandé que les informations sur l'absence d'interaction pharmacodynamique entre le nicorandil et l'acénocoumarol soient reflétées dans le RCP avec un renvoi à la rubrique 4.4 afin d'orienter le médecin vers le risque d'ulcérations et de saignement associé.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Cette rubrique du RCP a été harmonisée pour inclure les informations disponibles pertinentes.

Le mécanisme d'action du nicorandil en tant qu'ester du nicotinamide a été clarifié et la formulation harmonisée.

Le nicorandil est un agent vasodilatateur possédant un double mécanisme d'action, qui entraîne le relâchement des muscles lisses vasculaires toniques dans les territoires veineux et artériels des vaisseaux sanguins. Il active l'ouverture des canaux potassiques, ce qui provoque une hyperpolarisation des membranes cellulaires vasculaires entraînant un relâchement des muscles de la paroi artérielle, et donc une dilatation artérielle et une réduction de la postcharge. De plus, l'activation du canal potassique a des effets cardioprotecteurs, très semblables à ceux du préconditionnement ischémique.

De par la présence de son groupement nitré, le nicorandil provoque également le relâchement des muscles lisses vasculaires, en particulier dans les territoires veineux; cette action passe par une augmentation du taux de monophosphate de guanosine (GMP) cyclique intracellulaire. Il en résulte une plus grande accumulation de sang dans les vaisseaux capacitifs, et donc une diminution de la précharge.

Il a été démontré que le nicorandil exerce un effet direct sur les artères coronaires, aussi bien sur les segments sains que sténosés, sans entraîner de phénomène de vol coronaire. En outre, la réduction de la pression télédiastolique et de la tension pariétale induit une baisse de la composante extravasculaire des résistances coronaires. De toutes ces actions résultent une

amélioration de l'oxygénation du myocarde et une amélioration du débit sanguin dans les zones myocardiques post-sténotiques.

De plus, le nicorandil possède une activité spasmolytique démontrée à la fois in vitro et in vivo; il lève le spasme coronaire induit par la métacholine ou la noradrénaline.

Le nicorandil n'a pas d'effet direct sur la contractilité myocardique.

Les résultats de l'étude IONA ont été résumés en respectant la même formulation pour les deux groupes de produits. En résumé, l'étude IONA était une étude contrôlée contre placebo, randomisée, en double aveugle, menée chez 5 126 patients âgés de plus de 45 ans et atteints d'un angor chronique stable, recevant un traitement antiangineux standard et présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires, défini par l'un des critères suivants: antécédents d'infarctus du myocarde ou de pontage aorto-coronarien, insuffisance coronarienne prouvée par angiographie, ou par un test d'effort positif au cours des deux années précédentes. De plus, l'un des facteurs suivants devait également être associé: hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG, dysfonction ventriculaire gauche avec fraction d'éjection ≤ 45 %, ou diamètre télédiastolique > 55 mm, âge ≥ 65 ans, diabète, hypertension artérielle, maladie vasculaire périphérique, ou maladie vasculaire cérébrale.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Cette rubrique du RCP a été harmonisée pour clarifier et harmoniser les informations disponibles pertinentes.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

Cette rubrique du RCP a été harmonisée pour inclure les informations disponibles pertinentes. Les effets indésirables sur la fertilité ainsi que la toxicité embryonnaire et la toxicité péri- et postnatale ont clarifiés.

Étiquetage

L'étiquetage a été réexaminé pendant cette procédure. Aucun changement n'a été introduit.

Notice

Suite à tous les changements effectués dans le RCP, des modifications ont été apportées à la notice. La formulation finale de la notice a été approuvée par le CHMP.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

En conclusion, sur la base de l'évaluation des propositions et des réponses des titulaires d'AMM et suite aux discussions menées en son sein, le CHMP a adopté les ensembles harmonisés de documents d'informations sur le produit pour Ikorel et noms associés et pour Dancor et noms associés.

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP était d'avis que le rapport bénéfice/risque d'Ikorel et noms associés et de Dancor et noms associés soit considéré comme favorable. Le CHMP a adopté un avis positif recommandant la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III de l'avis du CHMP pour Ikorel et noms associés et Dancor et noms associés (voir annexe I).