

## **Dodatak II**

### **Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

**Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijeka Ikorel i povezanih naziva, te lijeka Dancor i povezanih naziva (vidi Prilog I.)**

Nikorandil je vazodilacijsko sredstvo koje se koristi za liječenje angine. Nikorandil osigurava dvostruki način djelovanja za opuštanje vaskularnog glatkog mišića. Otvaranje kanala natrija osigurava arterijsku vazodilataciju, te time smanjuje prekomjerno punjenje, dok komponenta nitrata potiče opuštanje vena i smanjenje preopterećenja. Nikorandil ima izravno djelovanje na koronarne arterije bez uzrokovanja fenomena krađe. Cjelokupno djelovanje poboljšava protok krvi do post-stenoznih područja i ravnotežu kisika u miokardu. Lijekovi Ikorel i Dancor registrirani su i stavljeni u promet u sljedećim državama članicama EU-a: Austriji, Danskoj, Francuskoj, Irskoj, Nizozemskoj, Portugalu i Ujedinjenoj Kraljevini. Oba su lijeka također dostupna u EU-u pod sljedećim trgovačkim nazivima: Adancor, Angicor i Nicorandil Zentiva. Tvrtka Chugai Pharmaceutical Co., Ltd sintetizirala je i razvila lijek Nikorandil 1975. kao lijek koji proizvodi koronarnu dilataciju.

Uslijed različitih nacionalnih odluka donesenih u državama članicama vezanih uz odobrenje lijeka Ikorel i njegovih povezanih naziva, te lijeka Dancor i njegovih povezanih naziva, ti su lijekovi uvršteni na popis lijekova za usklađivanje sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) koje je zatražila Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh). Europska komisija obavijestila je tajništvo Europske agencije za lijekove/ Odbor za lijekove za humanu uporabu (EMA/CHMP) o službenom postupku upućivanja sukladno članku 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se uklonile razlike između nacionalno odobrenih informacija o lijeku (PI) za prethodno navedene lijekove i uskladila ih diljem EU-a.

Održani su sastanci prije upućivanja između EMA-e i nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (nositelja odobrenja). CHMP je nositeljima odobrenja dostavio popis pitanja, ističući odjeljke SPC-a za lijekove u kojima su prisutne razlike. Ocijenjeno je i preformulirano nekoliko dijelova sažetka opisa svojstava lijeka. U nastavku teksta ukratko su navedene točke koje su raspravljane radi usklađivanja različitih dijelova SmPC-a.

### **Odjeljak 4.1 – Terapijske indikacije**

#### *i. Angina pectoris*

Nikorandil ima dualno farmakološko djelovanje; aktiviranje ulaznih ispravljačkih kanala natrija osjetljivih na ATP i (slično nitroglicerinu) povećana proizvodnja dušikovog monoksida. Neto djelovanje je smanjenje ventrikularnog prethodnog i naknadnog opterećenja.

Djelotvornost u kliničkom programu temeljena je na mjerenju broja antianginalnih napadaja tijekom testova vježbanja. Glavni objektivni kriterij djelotvornosti bio je kapacitet vježbanja prijavljen u smislu vremena potrebnog da nastupi angina, ukupnog trajanja vježbanja i vremena potrebnog do depresije 1 mm ST segmenta. Nadalje, uz svoja antianginalna svojstva, smatra se da nikorandil ima i zaštitno djelovanje na srce.

Nekoliko kliničkih ispitivanja<sup>1,2,3,4</sup> u bolesnika s anginom pectoris pokazalo je da terapija nikorandilom od 10 i 20 mg dva puta na dan može odgoditi vrijeme nastupanja ishemije tijekom vježbanja i ukupno trajanje vježbanja.

---

<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.

Čini se da je antiishemijsko djelovanje nikorandila usporedivo s onim diltiazema, nifedipina, nitrata i propranolola.

Poluvijek od 6 do 8 sati dopušta doziranje dva puta dnevno, a ukupne dnevne doze između 10 i 40 mg djelovale su u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom.

Načelno, nikorandil je pokazao umjerenu djelotvornost za poboljšanje kapaciteta u odnosu na placebo te se čini da je usporediv s drugim antianginalnim terapijama.

Aktualne smjernice Europskog društva za kardiologiju (ESC) za kontrolu stabilne angine pektoris<sup>5</sup> izdane 2013. navode sljedeće preporuke za primjenu nikorandila u farmakološkoj terapiji kako bi se poboljšali simptomi i/ili smanjila ishemija u bolesnika sa stabilnom anginom:

- U slučaju nepodnošenja beta-blokatora ili slabe djelotvornosti pokušane monoterapije blokatorima kanala kalcija (CCB-a): primjena dugodjelujućeg nitrata ili nikorandila (klasa I., razina dokaza C).
- Ako monoterapija CCB-om ili kombinacijska terapija (CCB-om s beta blokerima) nije uspješna, zamijenite CCB dugodjelujućim nitratom ili nikorandilom. Pripazite da izbjegavate toleranciju nitrata (klasa II.b, razina dokaza C).

Uzimajući u obzir prethodno navedeno, CHMP je bio mišljenja da se liječenje simptomatične stabilne angine nikorandilom treba razmotriti kao druga linija: Predloženu indikaciju treba revidirati kako slijedi:

*<Zaštićeno ime> indiciran je u odraslih osoba za simptomatičnu terapiju bolesnika sa stabilnom anginom pektoris koja se neprimjereno kontrolira ili imaju kontraindikaciju ili ne podnose antianginalne terapije prve linije (poput beta-blokatora i/ili antagonista kalcija).*

#### *ii. Prevencija kardiovaskularnih događaja u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti srca (CHD)*

Djelovanje nikorandila na kardiovaskularni rizik u bolesnika sa stabilnom anginom uglavnom se oslanja na pivotalno ispitivanje IONA<sup>6</sup> i podržavajuće ispitivanje Nishimura<sup>7</sup> (2009.) tijekom kojeg je upisan premalen broj bolesnika za primjerenu ocjenu djelotvornosti na završne točke morbi-mortaliteta. Druga ispitivanja nisu obuhvatila bolesnike sa stabilnom anginom, te stoga nisu relevantna za ocjenu njegove djelotvornosti u liječenju angine.

IONA je jedino ispitivanje koje je pokazalo korisno djelovanje nikorandila povezano sa standardnom antianginalnom terapijom u prevenciji kardiovaskularnih događaja u bolesnika sa stabilnom anginom. No, primarna završna točka je slaba budući da uključuje kriterij "smanjenja hospitalizacije" koji je subjektivan kriterij za kardiovaskularnu prevenciju u bolesnika s koronarnom bolesti srca (CHD-om) s anginom. Nadalje, kombinacija triju heterogenih kriterija ove primarne završne točke, kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda (IM) i hospitalizacija, uglavnom je potaknuta smanjenjem hospitalizacije s marginalnim značajem (p=0,014). Osim toga, sekundarna završna točka, kombinacija kardiovaskularne smrti i IM-a, ne postiže statistički

značaj te stoga potvrđuje slabost i nerelevantnost primarne završne točke. Uz to, ovo je ispitivanje ograničeno upisanom populacijom s niskom revaskularizacijom.

---

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease *European Heart Journal* (2013) 34, 2949–3003

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> 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

Ispitivanje IONA provedeno je u trenutku kada je standard skrbi i liječenja bolesnika s CHD-om bio drugačiji od današnjeg u smislu revaskularizacije, antianginalnih strategija itd. te ne dopušta donošenje zaključka u vezi s prevencijom kardiovaskularnih događaja za bolesnike s CHD-om s anginom.

Dostupni podaci o kardiovaskularnoj prevenciji mogu ukazivati na povoljno djelovanje nikorandila u smanjivanju kardiovaskularnog rizika, uglavnom snižavajući broj hospitalizacija. No, velike nesigurnosti u vezi s ovim preventivnim djelovanjem ne dopuštaju davanje bilo kakvih preporuka i ne mogu podržati tu indikaciju. Nadalje, nuspojave uočene nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet nadmašuju marginalnu korist u prevenciji kardiovaskularnih događaja u bolesnika sa stabilnom anginom. Stoga CHMP smatra da ta indikacija nije podržana uslijed nedostatka odgovarajućih podataka.

Iako ispitivanje IONA ne pruža primjerenu podršku za indikaciju prevencije, sveukupni podaci, uključujući i ispitivanje IONA, pružaju dobru podlogu za novu simptomatičku indikaciju koja je prethodno predložena.

CHMP je stoga smatrao da indikacija kardiovaskularne prevencije više nije podržana.

#### **Odjeljak 4.2 – Doziranje i način primjene**

Većina ispitivanja provedena je primjenom 10 mg b.i.d. te zatim 20 mg b.i.d. Stoga, analizirane su završne točke za doziranje 20 mg b.i.d.

U jednom ispitivanju koje su proveli Meany i suradnici<sup>8</sup> (1989.) na 46 bolesnika nikorandil u dozi od 10 mg b.i.d. i 20 mg b.i.d. uspoređen je s placebom. U tom ispitivanju nikorandil 10 mg b.i.d. bio je podjednako djelotvoran kao i 20 mg b.i.d. u povećavanju vremena do nastupanja angine te u smanjivanju vremena do depresije 1-mm ST. Nikorandil 20 mg bio je djelotvorniji u smanjivanju sistoličkog krvnog tlaka u mirovanju (SBP) i povećavanju ukupnog radnog opterećenja tijekom vježbanja (55 % u odnosu na 94 %). S obzirom na mali broj bolesnika upisanih u ovo ispitivanje, nije bilo moguće donijeti zaključak u vezi s djelotvornosti 10 mg b.i.d. u odnosu na 20 mg b.i.d.

No, prepoznata je važnost utvrđenog rizika od ulceracije (gastrointestinalne, kožne, na sluznici, genitalne i okularne) i perforacije, fistula i apcesa i oni se prate od 1997. Čini se da je većina slučajeva, uz gastrointestinalne ulceracije, prijavljena pri dozi većoj od 20 mg na dan. Prisutno je značajno povećanje nuspojava poput gastrointestinalne ulceracije, ulceracije kože, gastrointestinalnog krvarenja koje nastupa pri dozi od 40 mg na dan. Broj bolesnika liječenih nikorandilom po doziranju nije dostupan; stoga nije poznato bi li smanjenje doze omogućilo smanjenje ulceracije bez gubitka djelotvornosti.

Zaključno, čini se da doza od 20 mg b.i.d. povećava rizik od ulceracije, a ne jamči sigurnu primjenu za simptomatično liječenje. Posljedično, budući da niti jedno provedeno ispitivanje nije pokazalo djelotvornost u dozi manjoj od 20 mg b.i.d. te budući da je toksičnost ovisna o dozi i pojavljuje se pri 20 mg b.i.d., indikaciju treba ograničiti na drugu liniju terapije kako je preporučeno u odjeljku 4.1. iz sigurnosnih razloga.

Opisani rizik od ulceracija bio je uglavnom utvrđen na temelju izvještaja o sigurnoj primjeni zaprimljenih u vezi s proizvodom stavljenim u promet. Brojevi događaja dostavljeni su prema različitim dnevnim dozama u prethodnom Periodičnom ažuriranom izvještaju o sigurnoj primjeni za nikorandil (razdoblje podnošenja izvještaja od 01. ožujka 2010. do 28. veljače 2013.).

U kontekstu ulceracije, čini se da je rana dijagnoza ulceracija i prekid primjene nikorandila najčešća mjera koja rezultira zacjeljivanjem i brzim oporavkom. Uz postojeća saznanja, rana dijagnoza i identifikacija terapije nikorandila kao mogućeg uzroka pojave ulceracije najbolji su način da se spriječi ozbiljnija ulceracija i da se osigura oporavak. Informiranje/educiranje radi stjecanja znanja koje omogućuje ovu dijagnozu najbolja je mjera smanjivanja rizika koja je do sada utvrđena.

---

<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.

Korak retrospektivne ocjene kao dijela farmakovigilancijskog plana jest preduvjet za temeljno razumijevanje čimbenika koji uzrokuju razvoj ulceracija.

Nadalje, nositelji odobrenja već planiraju PASS, retrospektivno ispitivanje temeljeno na kohorti bolesnika. Ciljevi su kvantifikacija stopa ulceracije u bolesnika liječenih nikorandilom (uključujući, između ostaloga, gastrointestinalne, kožne, okularne, mukozalne, analne lokacije; samostalne ili na više lokacija), kao i posljedičnu eroziju, perforaciju, krvarenje, formiranje apcesa, fistule i odgođeno zacjeljivanje rana u stvarnom okruženju; zajedno s identifikacijom podgrupa visokog rizika, drugih faktora, te ocjene djelovanja doze i vremena.

Rezultati ovog PASS-a očekuju se u 1. tromjesečju 2015. U međuvremenu, CHMP je potvrdio da se u kontekstu ulceracije, rana dijagnoza ulceracija i prestanak primjene nikorandila čine najprimjerenijim mjerama koje dovode do ozdravljenja i brzog oporavka.

Sukladno planu upravljanja rizikom koji je ocijenjen zasebno u postupku podjele rada<sup>9</sup>, već je planirana distribucija DHPC-a u kojem se naglašava rizik od ulceracije u svim državama članicama. CHMP je zaključio da DHPC treba također sadržavati obavijest o glavnim izmjenama informacija o lijeku nakon ishoda ovog postupka usklađivanja; o tome trebaju odlučiti nadležna tijela na nacionalnoj razini, ako se smatra neophodnim. Za potrebe dosljednosti, nositelji odobrenja trebaju dostaviti zajednički DHPC, ako to zatraži nacionalno tijelo. Nositelji odobrenja trebaju ocijeniti učinak DHPC-a nakon slanja.

CHMP je zaključio da je dnevna doza za azijske bolesnike manja od one definirane za europske bolesnike. Europski i azijski planovi za razvoj provedeni su nezavisno u dvije različite populacije.

Kako je specificirano u aktualnim smjernicama ICH-a o „etničkim čimbenicima prihvatljivosti inozemnih kliničkih podataka“ izdanim 1998., ocjena farmakokinetike i farmakodinamike te njihova usporedivost u tri glavne rasne skupine najvažnija je za područja ICH-a (azijati, crnci, bijelci) odlučujuća je za registraciju lijekova u područjima ICH-a.

Pet (5) mg nikorandila b.i.d. nije pokazalo nikakvo objektivno poboljšanje u performansama djelovanja u usporedbi s placebo. Statistički značajna superiornost jedne doze od 5 mg u odnosu na placebo nije se smatrala relevantnim dokazom djelotvornosti nakon ponovljenog doziranja jer je to bila samo akutna primjena, a to nije bio cilj ispitivanja. To je u suprotnosti s rasporedom doziranja u Japanu gdje se doza od 5 mg b.i.d. preporuča kao početna doza.

No, iako je doza od 5 mg djelovala, u japanskih bolesnika, utvrđene su skromne hemodinamske promjene. Nadalje, uz moguće razlike u odgovoru između bijelaca i Japanaca (s obzirom na tjelesnu masu), najčešća ispitivanja u pogledu kojih je doza od 5 mg b.i.d. utvrđena, bila su otvoreni nekontrolirani protokoli. Nadalje, u japanskim ispitivanjima s dvostrukim slijepim randomiziranim kontroliranim dizajnom koristile su se veće pojedinačne doze, odnosno 10 ili 30 mg nikorandila.

Posljedičnom, čini se da doze od 10 i 20 mg b.i.d. predstavljaju najbolji kompromis između djelotvornosti i kliničke prihvatljivosti. Te su doze stoga korištene u svim glavnim kontroliranim ispitivanjima. Načelno, može se reći da se terapija treba provesti s najmanjom djelotvornom dozom.

Stoga se dnevna doza od 20 mg ne može generalizirati. Dnevna doza u azijskih bolesnika ne može se ekstrapolirati na europske bolesnike. To je potvrdio CHMP.

### **Posebne populacije**

#### *Bolesnici s koronarnom bolesti srca (CHD)*

Za prevenciju CHD događaja nema prijedloga preporučene doze, a informacija o lijeku prilagođena je na odgovarajući način. Preporučena doza za prevenciju CHD događaja u bolesnika sa stabilnom anginom pektoris izbrisana je iz SmPC-a.

---

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

U skladu sa smjernicom o SmPC-u (izdanom u rujnu 2009.), dostupne informacije o pedijatrijskim bolesnicima trebaju se sažeti uz primjenu određenih standardnih izjava u odjeljku 4.2. Vezano uz pedijatrijsku populaciju preporuča se sljedeća formulacija:

*<Zaštićeno ime> ne preporuča se u pedijatrijskih bolesnika budući da njegova sigurnost i djelotvornost nisu utvrđeni u ovoj grupi bolesnika.*

### **Način primjene**

Ovaj odjeljak je pojašnjen napomenom da se tabele ne smiju ukloniti iz blister traka sve do unosa (s unakrsnom referencom na odjeljke 4.4. i 6.4.) budući da na njih utječe vlaga, te navođenjem izostanka djelovanja s unosom hrane.

### **Odjeljak 4.3. - Kontraindikacije**

Nisu postojale veće razlike između postojećeg teksta u različitim SmPC-ovima. No, u ovom su odjeljku dodane dvije kontraindikacije povezane s rizikom akutnog pulmonarnog edema i hipovolemije.

### **Odjeljak 4.4. - Upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi**

Početni manjak glukoze-6-fosfata-dehidrogenaze dodan je kao kontraindikacija. No, ovo je temeljeno na ograničenom dokazu iz literature<sup>10</sup> (Ekanayaka, 2014.).

Nikorandil može djelomično djelovati kroz nitrati dio, za koji se čini da je aktivator metemoglobinemije kroz postupak oksidacije. No, CHMP smatra da koncentracija postupka oksidacije ne može biti klinički relevantna budući da je prijavljen samo jedan slučaj metemoglobinemije pri primjeni nikorandila. Stoga se kontraindikacija ne smatra opravdanom, no izjavu o upozorenju zatražio je CHMP. Ona treba upozoriti na to da se nikorandil treba koristiti oprezno u bolesnika s deficijencijom glukoze-6-fosfata-dehidrogenaze budući da to može dovesti do metemoglobinemije na temelju teoretskog mehanizma aktiviranja ovog procesa metabolizmom organskih nitrata što rezultira formiranjem nitrita.

Nadalje, dva hemodinamska ispitivanja (SG 002 i EMD 034) ispitala su hemodinamska djelovanja jedne oralne doze nikorandila (40 mg, 60 mg, 80 mg) u ukupno 21 farmakodinamički ocjenjiva bolesnika s ozbiljnim zatajenjem srca (N.Y.H.A. klasa III. i IV.). Ispitivanje SG 002 bilo je otvoreno nekontrolirano ispitivanje, a EMD 034 ispitivanje bilo je dvostruko slijepo randomizirano prijelazno ispitivanje. Hemodinamski rezultati doveli su do zaključka da je nikorandil proizveo korisno djelovanje u ocijenjenih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca (CHF) tako što je potaknuo učinak rasterećivanja i poboljšao funkciju srčane pumpe.

Smanjenje preopterećenja bilo je proporcionalno značajnije od onog u naknadnom opterećenju. Učinak na kapacitivnost vena bio je manji nego u slučaju nitrata. Uočena je posturalna hipotenzija, iako samo nakon prve primjene, bez obzira na to da li se radilo o dozi od 40 ili 60 mg.

No, nema dostupnih podataka u vezi s djelotvornošću ponovljene oralne primjene nikorandila u bolesnika sa srčanim zatajenjem NYHA III-IV kategorija.

Nedostaju klinički podaci o sigurnosti primjene nikorandila u slučaju srčanog zatajenja NYHA III-IV. Stoga je CHMP zatražio od nositelja odobrenja da uključe izjavu u kojoj se spominje da se nikorandil treba koristiti oprezno u takvoj populaciji.

### **Odjeljak 4.5. – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

---

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

Nikorandil može inducirati hiperkalemiju. Hiperkalemija nastupa rijetko s NSAID-ovima. Vjerojatnije je da će nastupiti u bolesnika sa specifičnim faktorima rizika poput onih koji primaju dodatke natrija ili diuretike koji štede natrij.

Stoga, istovremena primjena nikorandila s NSAID-ovima može povećati rizik od hiperkalemije uslijed sinergijskog djelovanja.

Nikorandil može također inducirati gastrointestinalnu ulceraciju, perforaciju i krvarenje; stoga istovremena primjena nikorandila s NSAID-ovima može povećati rizik od gastrointestinalne ulceracije, perforacije i krvarenja uslijed sinergijskog djelovanja. NSAID-ovi mogu uzrokovati klinički značajno oštećenje gastrointestinalnog trakta, čime se povećava incidencija krvarenja u gornjem gastrointestinalnom traktu i perforacija iako su ozbiljne komplikacije i smrt relativno rijetki. Također su povezani s oštećenjem distalnog tankog crijeva i debelog crijeva.

Stoga je CHMP preporučio izjavu o interakciji s NSAID-ovima u ovom odjeljku SmPC-a, s unakrsnom referencom na odjeljak 4.4.

*U bolesnika koji istovremeno primaju NSAID-ove, uključujući acetilsalicilnu kiselinu za kardiovaskularnu prevenciju i antiupalna doziranja, prisutan je povećan rizik od komplikacija, poput gastrointestinalne ulceracije, perforacije i krvarenja (vidjeti odjeljak 4.4.).*

*Oprez se savjetuje pri primjeni nikorandila u kombinaciji s drugim lijekovima koji mogu povećati koncentracije natrija (vidjeti odjeljke 4.4. i 4.8.).*

CHMP je također preporučio da se u SmPC uvrste informacije o izostanku farmakodinamičke interakcije između nikorandila i acenokumarola s unakrsnom referencom na odjeljak 4.4. kako bi se liječnika upozorilo na rizik od ulceracija i s njima povezanog krvarenja.

### **Odjeljak 5.1. - Farmakodinamička svojstva**

Ovaj odjeljak SmPC-a usklađen je uključivanjem relevantnih dostupnih informacija.

Pojašnjen je mehanizam djelovanja nikorandila kao nikotinamid estera, a tekst je usklađen.

Nikorandil je vazodilatatorsko sredstvo s dualnim mehanizmom djelovanja, koje rezultira opuštanjem glatkih toničnih vaskularnih mišića u venskom i arterijskom dijelu krvnih žila. Ima učinak otvaranja kanala natrija. To aktiviranje kanala natrija inducira hiperpolarizaciju membrane vaskularnih stanica s opuštajućim učinkom na arterijske mišiće, stoga rezultira arterijskom dilatacijom i smanjenjem naknadnog opterećenja. Nadalje, aktiviranje kanala natrija rezultira kardio-zaštitnim učincima koji oponašaju ishemijsko prethodno stanje.

Zbog svog dijela nitrata, nikorandil otpušta također vaskularne glatke mišiće, posebice u venskom sustavu putem povećanja intrastaničnog cikličkog guanozin monofosfata (GMP-a). To rezultira povišenim povlačenjem u vene uz smanjenje preopterećenja.

Utvrđeno je da nikorandil ima izravni učinak na koronarne arterije, kako na normalne tako i na stenozne segmente, bez uzrokovanja fenomena krađe. Nadalje, smanjenje završnog dijastoličkog tlaka i napetosti stijenke smanjuje ekstravaskularnu komponentu vaskularnog otpora. Naposljetku, to rezultira poboljšanjem ravnoteže kisika u miokardu te poboljšanjem protoka krvi u post-stenoznim područjima miokarda.

Uz to, nikorandil je pokazao spazmolitičko djelovanje kako u ispitivanjima in vitro tako i u ispitivanjima in vivo i otklanja koronarni spazam induciran metakolinom ili noradrenalinom.

Nikorandil nema izravan učinak na mikoradijalnu kontraktivnost.

Rezultati ispitivanja IONA sažeti su, a koristi se isti tekst za obje grupe proizvoda. Zaključno, ispitivanje IONA bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno na 5 126 bolesnika starijih od 45 godina s kroničnom stabilnom anginom, liječenih standardnim antianginalnim

terapijama i izloženih visokom riziku od kardiovaskularnih događaja koji su definirani povećanjem ranije miokardijalne infrakcije ili ugradnjom premosnice koronarne arterije ili bolešću koronarne arterije koja je potvrđena angiografom ili pozitivnim testom vježbanja u prethodne dvije godine. Nadalje, postojalo je također nešto od sljedećeg: hipertrofija lijevog ventrikula na EKG-u, frakcija odbacivanja lijevog ventrikula  $\leq 45\%$  ili završna dijastolička dimenzija od  $> 55\text{mm}$ , starost  $\geq 65$ , dijabetes, hipertenzija, periferna vaskularna bolest ili cerebrovaskularna bolest.

### **Odjeljak 5.2. - Farmakokinetička svojstva**

Ovaj odjeljak SmPC-a usklađen je te su u njemu pojašnjene i usklađene relevantne dostupne informacije.

### **Odjeljak 5.3. – Pretklinički podaci o sigurnosti**

Ovaj odjeljak SmPC-a usklađen je uključivanjem relevantnih dostupnih informacija. Pojašnjeno je štetno djelovanje na plodnost i embriotoksičnost te perinatalna i postnatalna toksičnost.

### **Označivanje**

Tijekom ovog postupka pregledano je označivanje. Nisu uvedene izmjene.

### **Uputa o lijeku:**

Nakon svih izmjena u SmPC-u izvršene su izmjene upute o lijeku. CHMP je dao suglasnost na konačni tekst upute o lijeku.



### ***Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet***

Zaključno, na temelju ocjene prijedloga nositelja odobrenja i odgovora te nakon rasprava Odbora, CHMP je usvojio usklađenu skupinu dokumenata koji sadrže informacija o lijeku za Ikorel i povezane nazive te Dankor i povezane nazive.

Budući da

- je predmet upućivanja bilo usklađivanje sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku;
- su sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku koje je predložio nositelj odobrenja ocijenjeni na temelju dostavljene dokumentacije i znanstvene rasprave unutar Odbora;

CHMP je smatrao da se omjer koristi i rizika lijeka Ikorel i povezanih naziva te lijeka Dankor i povezanih naziva može smatrati pozitivnim. CHMP je donio pozitivno mišljenje u kojem preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijekova u promet za koje su sažetak opisa svojstava lijekova, označavanje i uputa o lijeku navedeni u Prilogu III. mišljenja CHMP-a za Ikorel i povezane nazive te Dankor i povezane nazive (vidi Prilog I.).