

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások indoklása

Tudományos következtetések

Az Ikorel és kapcsolódó nevek és a Dancor és kapcsolódó nevek (lásd: I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A nicorandil az angina kezelésére alkalmazott vazodilatátor szer. A nicorandil kettős hatásmechanizmussal biztosítja az erek simaizomzatának ellazulását. A káliumcsatorna-nyitó hatás artériás vazodilatációt idéz elő, ami által csökken az utóterhelés, míg a nitrát összetevő a vénás relaxációt, ezáltal az előterhelés csökkenését segíti elő. A nicorandil közvetlenül hat a koszorúerekre anélkül, hogy steal jelenséget okozna. Összességében javítja a posztstenotikus régiók véráramlását és a szívizom oxigénegyensúlyát. Az Ikorel és Dancor készítményeket a következő EU-tagállamokban törzskönyvezték és hozták forgalomba: Ausztria, Dánia, az Egyesült Királyság, Franciaország, Hollandia, Írország és Portugália. Az EU-ban a következő kereskedelmi neveken is kaphatók: Adancor, Angicor és Nicorandil Zentiva. A nicorandilt a Chugai Pharmaceutical Co., Ltd szintetizálta és fejlesztette ki 1975-ben mint a koszorúerek vazodilatációját előidéző készítményt.

Mivel a tagállamok az Ikorel és kapcsolódó nevek és a Dancor és kapcsolódó nevek engedélyezését illetően eltérő nemzeti döntéseket hoztak, a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) kérésére ezek a készítmények felkerültek az alkalmazási előírások harmonizálására szánt készítmények listájára. Az Európai Bizottság értesítette az Európai Gyógyszerügynökség/Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságának (EMA/CHMP) titkárságát egy, a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti hivatalos betérjesztésről, amely a fent említett készítmények nemzeti szinteken engedélyezett termék tájékoztatóiban észlelhető eltérések feloldását, és így azoknak az EU egész területén történő harmonizációját tűzte ki célul.

Az Európai Gyógyszerügynökség és a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai között betérjesztést megelőző találkozókra került sor. A CHMP egy sor kérdést tett fel a forgalomba hozatali engedély jogosultjának, rámutatva a készítmények alkalmazási előírásainak azon pontjaira, amelyek az eltéréseket tartalmazták. Az alkalmazási előírást több pontján értékelték és átfogalmazták. Az alábbiakban az alkalmazási előírás különböző pontjainak harmonizálása kapcsán tárgyalt főbb pontok összefoglalása következik.

4.1 pont – Terápiás javallatok

i. Angina pectoris

A nicorandil kettős farmakológiai hatással rendelkezik; aktiválja az ATP-érzékeny, befelé egyenirányító káliumcsatornákat, és (a nitroglicerinnel hasonlóan) fokozottan termeli a nitrogén-monoxidot. Ennek nettó hatása a kamrai előterhelés és utóterhelés csökkenése.

A hatásosság a klinikai programban az anginás roham elleni hatás előfordulási arányának mérésén alapult a terheléses vizsgálatok során. A hatásosság fő célkritériuma az angina kialakulásáig eltelt idő szempontjából vizsgált fizikai terhelhetőség, a fizikai terhelés teljes időtartama, valamint az ST-szakasz 1 mm-es süllyedéséig eltelt idő volt. Anginaellenes tulajdonságain túl a nicorandil vélhetően szívédő hatással is rendelkezik.

Számos, angina pectorisban szenvedő betegek részvételével végzett klinikai vizsgálat^{1,2,3,4} igazolta, hogy a nicorandil naponta kétszer 10, illetve 20 mg-os adagban alkalmazva meghosszabbítja az ischaemia kialakulásáig eltelt időt fizikai terhelés közben, valamint a fizikai terhelés teljes időtartamát is.

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.

A nicorandil ischaemia elleni hatása összevethetőnek tűnik a diltiazemével, a nifedipinével, a nitrátokéval és a propranololéval.

A 6–8 órás felezési idő napi kétszeri adagolást tesz lehetővé, és a 10 és 40 mg közötti teljes napi adag hatékony a krónikus stabil anginában szenvedő betegeknél.

Összességében a nicorandil mérsékelt hatékonyságot mutat a fizikai terhelhetőség javítása terén a placebóval összehasonlítva, és összevethetőnek tűnik más angina elleni terápiákkal.

Az Európai Kardiológiai Társaság 2013-as, a stabil angina pectoris kezelésére vonatkozó korszerű irányelvei⁵ az alábbi ajánlásokat tartalmazzák a nicorandil alkalmazására vonatkozóan stabil anginában szenvedő betegeknél, a tünetek javítására és/vagy az ischaemia csökkentésére irányuló farmakológiai terápia során:

- A béta-blokkolókkal szembeni intolerancia vagy a kalciumcsatorna-blokkolókkal (CCB) végzett monoterápia gyenge hatékonyságú kísérlete esetén: alkalmazzon hosszú hatástartamú nitrátot vagy nicorandilt (I. osztály, „C” szintű bizonyíték);
- A CCB monoterápia vagy a kombinált terápia (CCB és béta-blokkoló) sikertelensége esetén helyettesítse a CCB-t hosszú hatástartamú nitráttal vagy nicorandillal. Ügyeljen arra, hogy elkerülje a nitrát toleranciát (IIb. osztály, „C” szintű bizonyíték).

A fentieket figyelembe véve a CHMP-nek az volt az álláspontja, hogy a szimptomatikus stabil angina kezelésében a nicorandilt második vonalbeli kezelésként kell figyelembe venni. Az ajánlott javallatokat az alábbi módon kell felülvizsgálni:

A <gyógyszer fantázianeve> olyan, stabil angina pectorisban szenvedő felnőttek tüneti kezelésére javallott, akiknek a betegsége nem megfelelően kontrollált, vagy akik számára az első vonalbeli angina elleni terápiák (például béta-blokkolók és/vagy kalcium-antagonisták) kontraindikáltak vagy nem tolerálhatók.

ii. A kardiovaszkuláris események megelőzése stabil koszorúér-betegségben (CHD) szenvedő betegeknél

A nicorandilnak a szív- és érrendszeri kockázatra vonatkozó hatékonyságát stabil anginában szenvedő betegeknél elsősorban az IONA pivotális vizsgálat⁶ és a Nishimura támogató vizsgálat⁷ (2009) határozza meg, amelyekben túl kevés beteg vett részt ahhoz, hogy megfelelően értékelni lehessen a hatékonyságot a morbiditási és mortalitási végpontok tekintetében. Más vizsgálatokban nem vettek részt stabil anginában szenvedő betegek, így azok nem relevánsak a gyógyszernek az angina kezelésében mutatott hatékonysága értékelése szempontjából.

Az IONA az egyedüli vizsgálat, amely a nicorandilnak a kardiovaszkuláris események megelőzését célzó, standard, angina elleni terápiához kapcsolódó jótékony hatását igazolja stabil anginában szenvedő betegeknél. Az elsődleges végpont azonban gyenge, mivel magában foglalja a „hospitalizáció-csökkentés” kritériumát, amely a kardiovaszkuláris megelőzés szubjektív kritériuma a koszorúér-betegségben (CHD) szenvedő, anginás betegeknél. Ezenkívül ezen elsődleges végpont három heterogén kritériumának – a kardiovaszkuláris eredetű halálozásnak, a szívinfarktusnak (MI) és a hospitalizációnak – a kompozitját főként a hospitalizáció marginális szignifikanciájú ($p=0,014$) csökkenése határozza meg. Ezenkívül a

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

másodlagos végpont, a kardiovaszkuláris eredetű halálozás és a szívinfarktus kompozitja nem éri el a statisztikai

szignifikanciát, és így megerősíti az elsődleges végpont gyengeségét és irrelevanciáját. Ezt a vizsgálatot továbbá korlátozza az abban részt vevő betegcsoport alacsony revaszkularizációs tulajdonsága.

Az IONA vizsgálatot olyan időszakban végezték, amikor a CHD-s betegek kezelésének standard terápiája a revaszkularizációt, az angina elleni stratégiákat stb. tekintve különbözött a maitól, és nem tette lehetővé következtetések levonását a CHD-ben szenvedő anginás betegeknél a kardiovaszkuláris események megelőzésére vonatkozóan.

A kardiovaszkuláris megelőzésről rendelkezésre álló adatok a nicorandil kedvező hatására utalhatnak a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében, elsősorban a hospitalizáció csökkentése révén. Az ezen prevenció hatással kapcsolatos komoly bizonytalanságok azonban ajánlás nyújtását nem teszik lehetővé, és nem támogatnak ilyen javallatot. Ezenkívül a forgalomba hozatal utáni alkalmazás során tapasztalt nemkívánatos események felülmúlják a stabil anginában szenvedő betegeknél a kardiovaszkuláris események megelőzésében elért marginális előnyt. Ezért a CHMP véleménye szerint ez az indikáció megfelelő adatok hiányában nem támogatható.

Míg az IONA vizsgálat nem biztosít megfelelő támogatást egy prevenció javallathoz, az adatok összessége, ideértve az IONA-t is, megfelelő módon támogatja a fent javasolt új szimptomatikus indikációt.

A CHMP ezért azon az állásponton volt, hogy a kardiovaszkuláris prevenció indikációja már nem támogatható.

4.2 pont – Adagolás és alkalmazás

A legtöbb vizsgálatot napi kétszeri 10 mg-os, majd napi kétszeri 20 mg-os adaggal végezték. Így a végpontokat a napi kétszeri 20 mg-os adagolásra vonatkozóan elemezték.

Egy, Meany és munkatársai által 46 betegnél végzett vizsgálat⁸ (1989) a napi kétszeri 10 mg-os adagolású és a napi kétszeri 20 mg-os adagolású nicorandilt hasonlította össze placeboval. Abban a vizsgálatban a napi kétszeri 10 mg nicorandil ugyanolyan hatékony volt az angina kialakulásáig eltelt idő növelésében és az ST-szakasz 1 mm-es süllyedéséig eltelt idő csökkentésében, mint a napi kétszeri 20 mg-os adag. A 20 mg-os nicorandil hatékonyabb volt a nyugalmi szisztolés vérnyomás csökkentésében és a testmozgás teljes munkaterhelésének növelésében (55%, ill. 94%). Figyelembe véve a vizsgálatba bevont betegek alacsony számát, nem lehetett semmilyen következtetést levonni a napi kétszeri 10 mg-os adag, illetve a napi kétszeri 20 mg-os adag hatékonyságára vonatkozóan.

A fekélyesedés (emésztőrendszeri (GI), bőr-, nyálkahártya-, genitális és szem-) és perforációk, a fisztula és a tályog fontos azonosított kockázatát azonban felismerték és 1997 óta monitorozzák. Úgy tűnik, hogy – a GI fekélyesedések mellett – a legtöbb esetről a 20 mg/nap adagnál magasabb adag esetén számoltak be. 40 mg/nap adag esetén jelentős növekedés tapasztalható az olyan nemkívánatos események terén, mint a GI fekélyesedés, bőrfekélyesedés és GI vérzés. A különböző adagolású nicorandillal kezelt betegek száma nem áll rendelkezésre, így nem ismert, hogy a dóziscsökkentés lehetővé tenné-e a fekélyesedés csökkenését a hatékonyság megőrzése mellett.

Összefoglalva: úgy tűnik, hogy a napi kétszeri 20 mg-os adag növeli a fekélyesedés kockázatát, de nem garantálja a szimptomatikus kezelés céljára történő biztonságos alkalmazást. Következésképpen, mivel az elvégzett vizsgálatok egyike sem bizonyítja a hatékonyságot a napi kétszeri 20 mg-osnál kisebb adagok esetén, és a toxicitás dóziszfüggő, és a napi kétszeri 20 mg-os adagolásnál jelentkezik, a

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.

javallatot biztonságossági okokból a második vonalbeli kezelésre kell korlátozni, a 4.1 pontban javasoltak szerint.

A fekélyesedéseknek ezt a kockázatát főként a forgalmazott készítménnyel együtt kapott biztonságossági jelentések alapján állapították meg. Az események számát a különböző napi adagokra lebontva a nicorandil korábbi időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésében mutatták be (jelentési időszak: 2010. március 1. – 2013. február 28.).

A fekélyesedés vonatkozásában a fekélyesedések korai diagnózisa és a nicorandil visszavonása tűnik a gyógyuláshoz és azonnali felépüléshez vezető legmegfelelőbb intézkedésnek. Jelenlegi ismereteink birtokában a korai diagnózis, valamint a nicorandil kezelésnek a fekélyesedés megjelenése lehetséges okaként történő azonosítása a súlyosabb fekélyesedés megelőzésének és a felépülés biztosításának legjobb módja. A kockázatminimalizálásra irányuló eddig azonosított legjobb intézkedés az ezen diagnózist lehetővé tévő ismeret megszerzését célzó információ/oktatás.

A retrospektív értékelés egy lépése a farmakovigilanciái terv részeként előfeltétele azon tényezők alapos megértésének, amelyek a fekélyesedések kialakulásához vezetnek.

Ezenkívül a forgalomba hozatali engedély jogosultjai már megterveztek egy forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálatot: egy betegkohorszon alapuló retrospektív vizsgálatot. A cél a fekélyesedés előfordulási gyakoriságának mennyiségi értékelése a nicorandillal kezelt betegeknél (beleértve többek között az emésztőrendszeri, bőr-, szem-, nyálkahártya-fekélyesedést, az anális területek fekélyesedését; egy vagy több helyen történő fekélyesedést), valamint az azt követő erózió, perforáció, vérzés, tályogképződés, fistulák és késleltetett sebgyógyulás értékelése valós beállításban, nagy kockázatú alcsoportok, más kockázati tényezők azonosításával, valamint az adagolás és az idő hatásának értékelésével együtt.

Ennek a forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálatnak az eredményei 2015 első negyedében várhatók. Közben a CHMP elismerte, hogy a fekélyesedés vonatkozásában a fekélyesedések korai diagnózisa és a nicorandil visszavonása tűnik a gyógyuláshoz és azonnali felépüléshez vezető legmegfelelőbb intézkedésnek.

Egy munkamegosztási eljárásban külön értékelt kockázatkezelési tervnek megfelelően⁹ már tervezik egy, a fekélyesedés kockázatát hangsúlyozó DHPC (egészségügyi szakemberekhez szóló közvetlen közlemény) minden tagállamban történő elterjesztését. A CHMP arra a véleményre jutott, hogy a DHPC-nek tájékoztatnia kell a terméktájékoztatónak az ezen harmonizációs eljárás kimenetelét követő fő módosításairól is; szükség esetén erről az egyes szakhatóságoknak nemzeti szinten kell döntenüik. A következetesség érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak közös DHPC-t kell benyújtaniuk, ha a nemzeti hatóság ezt megköveteli. A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak a kiküldést követően értékelniük kell ennek a DHPC-nek a hatását.

A CHMP megállapította, hogy az ázsiai betegek napi adagja az európai betegek számára meghatározott napi adag alatt van. Az európai és ázsiai fejlesztési terveket a két különböző populációban egymástól függetlenül készítették.

A jelenlegi, „Etnikai tényezők a külföldi klinikai adatok elfogadhatóságában” című, 1998-as ICH útmutatásban meghatározottak szerint a farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságok értékelése és azok hasonlósága az ICH régiók szempontjából legfontosabb három fő rassz-csoportban (ázsiai, fekete, kaukázusi) kritikus fontosságú a gyógyszerek ICH régiókban történő törzskönyvezésében.

A napi kétszeri öt (5) mg nicorandil nem mutatott objektív fejlődést a testmozgási teljesítményben a placebohoz viszonyítva. Az egyszeri 5 mg-os adag statisztikailag szignifikáns felsőbbrendűségét a placeboval szemben nem tekintették a hatékonyság releváns bizonyítékának ismételt adagolást

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

követően, mivel ez csak akut alkalmazás volt, és a vizsgálat célja nem ez volt. Ez szemben áll a Japánban alkalmazott adagolási renddel, ahol a napi kétszeri 5 mg az ajánlott kezdő adag.

Az 5 mg-os adag azonban, bár a japán betegeknek aktív volt, csupán mérsékelt hemodinamikai változásokat idézett elő. Ezenkívül a kaukázusiak és japánok reagálása közötti lehetséges különbség (a testsúly tekintetében) mellett a legtöbb vizsgálat, amelyekre tekintettel a napi kétszeri 5 mg-os adagot meghatározták, nyitott, nem kontrollált protokoll volt. Ezenkívül a kettős-vak, randomizált, kontrollos elrendezésű japán vizsgálatokban magasabb egyszeri dózisokat alkalmaztak, azaz 10 vagy 30 mg nicorandilt.

Következésképp úgy tűnt, hogy a napi kétszeri 10 és 20 mg-os adagok nyújtják a legjobb kompromisszumot a hatásosság és a klinikai elfogadhatóság között. Ezért ezeket az adagokat alkalmazták minden nagyobb kontrollált vizsgálatban. Általában véve kijelenthető, hogy a kezelést a legalacsonyabb hatásos dózissal kell végezni.

Ezért a 20 mg-os napi dózis nem vehető általánosnak. Az ázsiai betegeknek alkalmazott napi adagokat nem lehet extrapolálni az európai betegekre, ezt a CHMP elismerte.

Különleges betegcsoportok

Koszorúér-betegségben (CHD) szenvedő betegek

A CHD események megelőzésére nincs az adagra vonatkozó javaslat, és a termékinformációt ennek megfelelően módosították. A stabil angina pectorisban szenvedő betegeknek fellépő CHD események megelőzését célzó adagolási javaslatot törölték az alkalmazási előírásból.

Gyermekek

Az alkalmazási előírásra vonatkozó (2009. szeptemberi dátumú) irányelvnek megfelelően a gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló információkat a 4.2 pontban található standard állítások segítségével összegezni kell. A gyermekekre vonatkozóan az alábbi mondatot javasolták:

A <gyógyszer fantázianeve> gyermekeknek nem ajánlott, mivel a biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták ebben a betegcsoportban.

Az alkalmazás módja

Ennek a pontnak a tisztázása az arra történő figyelmeztetéssel történt, hogy a tablettákat a bevételekig nem szabad kivenni a buborékcsomagolásból (keresztthivatkozásokkal a 4.4 és 6.4 pontra), mivel érzékenyek a páratartalomra, valamint a hatás hiányának megemlítésével az étkezéskor történő bevétel esetén.

4.3 pont – Ellenjavallatok

A különböző alkalmazási előírások meglévő szövegezésében nem voltak nagyobb eltérések. Az akut tüdőödéma és a hipovolémia kockázatára vonatkozó két ellenjavallatot azonban hozzáadták ehhez a ponthoz.

4.4 pont – Figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

Eredetileg a glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiányát ellenjavallatként adták hozzá. Ez azonban a szakirodalomból származó korlátozott bizonyítékon alapult¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

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

A nicorandil részben a nitrát-csoporton keresztül hathat, amely úgy tűnik, hogy a methaemoglobinaemia triggere egy oxidációs folyamaton keresztül. A CHMP azonban azon az állásponton van, hogy az oxidációs folyamat szintje esetleg klinikailag nem releváns, mivel a methaemoglobinaemiának csak egyetlen esetéről számoltak be a nicorandil alkalmazásakor. Ezért az ellenjavallat nem tekinthető indokoltnak, ugyanakkor a CHMP kérte a figyelmeztetés hozzáadását. Ez azt tükrözi, hogy a nicorandilt óvatosan kell alkalmazni a glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiányban szenvedő betegeknél, mert ez methaemoglobinaemiához vezethet az alapján az elméleti mechanizmus alapján, amely szerint ezt a folyamatot a szerves nitrátok metabolizmusa váltja ki, amely nitritek képződését eredményezi.

Ezenkívül két hemodinamikai vizsgálat során (SG 002 és EMD 034) a nicorandil egyszeri, szájon át adott adagjait tanulmányozták (40 mg, 60 mg, 80 mg) összesen 21, farmakodinámias szempontból értékelhető, súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegnél (N.Y.H.A. III. és IV. stádium). Az SG 002 vizsgálat nyílt, nem kontrollált vizsgálat volt, az EMD 034 vizsgálat pedig kettős-vak, randomizált, keresztezett vizsgálat volt. A hemodinamikai eredmények annak a következtetésnek a levonásához vezettek, hogy a nicorandil jótékony hatású azoknál a betegeknél, akiknél pangásos szívelégtelenséget (CHF) állapítottak meg, mivel tehermentesítő hatást fejt ki a szívre, és javítja a szívpumpa funkciót.

Az előterhelés csökkenése arányosan fontosabb volt, mint az utóterhelésé. A vénás kapacitásra gyakorolt hatás kisebb volt, mint nitrátokkal. Poszturális hipotóniát észleltek, bár csak az első alkalmazást követően, függetlenül attól, hogy 40 vagy 60 mg-os adagot alkalmaztak-e.

Nem áll azonban rendelkezésre adat a nicorandil ismételt, szájon át történő alkalmazásának hatékonyságáról a NYHA III–IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Nem áll rendelkezésre klinikai adat a nicorandil alkalmazásának biztonságosságáról NYHA III–IV. stádiumú szívelégtelenség esetén. A CHMP ezért felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultjait, hogy tegyenek arra vonatkozó kijelentést, hogy a nicorandilt ebben a csoportban körültekintően kell alkalmazni.

4.5 pont – Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nicorandil hiperkalémiát idézhet elő. Hiperkalémia nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID) szedésekor csak ritkán jelentkezik. Valószínűbb a kialakulása a speciális kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél, például azoknál, akik káliumpótlókat vagy káliummegtakarító diuretikumokat szednek.

Ezért a nicorandil nemszteroid gyulladásgátlókkal történő együttes alkalmazása a szinergista hatásnak köszönhetően növelheti a hiperkalémia kockázatát.

A nicorandil emésztőrendszeri fekélyeket, perforációt és vérzést is előidézhet, ezért a nicorandil nemszteroid gyulladásgátlókkal történő együttes alkalmazása a szinergista hatásnak köszönhetően növelheti az emésztőrendszeri fekélyek, perforáció és vérzés kialakulásának kockázatát. A nemszteroid gyulladásgátlók a gyomor-bélrendszer klinikailag jelentős károsodását okozhatják a perforáció előfordulási gyakoriságának, valamint a gyomor-bélrendszer felső szakaszában a vérzés előfordulási gyakoriságának növelésével, bár súlyos szövődmények és halál viszonylag ritkán fordul elő. Kapcsolatba hozhatók a disztális vékonybél és a vastagbél károsodásával is.

Ezért a CHMP a nemszteroid gyulladásgátlókkal való kölcsönhatásra vonatkozó kijelentést javasolt tenni az alkalmazási előírásnak ebben a pontjában, kereszthivatkozással utalva a 4.4 pontra is.

Azoknál a betegeknél, akiknél egyidejűleg alkalmaznak acetilszalicilsavat tartalmazó nemszteroid gyulladásgátlókat kardiiovaszkuláris megelőzésre és gyulladásgátlási céllal, fennáll az olyan súlyos szövődmények kockázata, mint például a gyomor-bélrendszeri fekélyek, perforáció és vérzés (lásd: 4.4 pont).

Óvatosság javasolt, ha a nicorandilt egyéb, a káliumszintet növelő gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák (lásd: 4.4 és 4.8 pont).

A CHMP a nicorandil és az acenokumarol farmakodinámiás kölcsönhatásának hiányára vonatkozó tájékoztatás beillesztését is javasolta az alkalmazási előírásba, kereszthivatkozással a 4.4 pontra, az orvos figyelmének felhívása érdekében a fekélyesedésre és az ezzel összefüggő vérzésre.

5.1 pont – Farmakodinámiás tulajdonságok

A rendelkezésre álló releváns információk belefoglalása céljából az alkalmazási előírásnak ezt a pontját harmonizálták.

Tisztázták a nicorandilnak mint nikotinamid-észternek a hatásmechanizmusát, és harmonizálták a megfogalmazást.

A nicorandil kettős hatásmechanizmusú vazodilatátor szer, amely az ereknek mind a vénás, mind az artériás részében az erek simaizomzatának ellazulásához vezet. Káliumcsatorna-aktiváló hatással rendelkezik. A káliumcsatornáknak ez az aktiválása sejtmembrán-hiperpolarizációt idéz elő az érrendszerben, az artériás izomzat ellazulását okozó hatással kísérve, ezáltal az artériák dilatációját és az utóterhelés csökkenését eredményezi. Ezenkívül a káliumcsatornák aktiválása az ischaemiás prekondicionálást utánzó kardioprotektív hatást idéz elő.

Nitrát-csoportjának köszönhetően a nicorandil – különösen a vénás rendszerben – az erek simaizomzatát is ellazítja az intracelluláris ciklikus guanozin-monofoszfát koncentrációjának növelése által. Ez a kapacitáserek vértároló kapacitásának fokozódását és az előterhelés csökkenését eredményezi.

Kimutatták, hogy a nicorandil közvetlenül hat a koszorúerekre – mind a normál, mind a sztenotikus szakaszokra – anélkül, hogy steal jelenséget okozna. Ezenkívül a végdiasztolés nyomás és a falifeszültség csökkenése a vaszkuláris rezisztencia extravaszkuláris komponensének csökkenését eredményezi. Ez végső soron javítja a szívizom oxigénegyensúlyát és a szívizom posztstenotikus területeinek véráramlását.

Ezenkívül a nicorandil mind in vitro, mind in vivo vizsgálatok során görcsoldó hatást mutatott, és visszafordítja a metakolin és noradrenalin által előidézett koszorúérgörcsöt.

A nicorandilnak nincs közvetlen hatása a miokardiális kontraktilitásra.

Az IONA vizsgálat eredményeit a készítmények mindkét csoportja esetében ugyanazt a megfogalmazást követve összegezték. Összefoglalva: az IONA vizsgálat egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat volt, amelyet 5126, 45 évesnél idősebb, krónikus stabil anginában szenvedő beteg bevonásával végeztek, akiket standard angina elleni terápiával kezeltek, és akik a kardiovaszkuláris események magas kockázatának voltak kitéve, amelyet vagy egy korábbi miokardiális infarktus, vagy pedig egy koszorúér bypass graft műtét, illetve angiográfiával megerősített szívkoszorú-erőér betegség, vagy a megelőző két év során pozitív eredménnyel zárult terheléses vizsgálat határozott meg. Ezenkívül a következők valamelyike is érvényben volt: bal kamrai hipertrófia az EKG-n, $\leq 45\%$ -os bal kamrai ejekciós frakció vagy > 55 mm-es végdiasztolé, ≥ 65 éves életkor, diabétesz, hipertónia, perifériás érbetegség vagy cerebrovaszkuláris betegség.

5.2. pont – Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alkalmazási előírásnak ezt a pontját harmonizálták annak érdekében, hogy tisztázzák és harmonizálják a rendelkezésre álló releváns információkat.

5.3 pont – A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A rendelkezésre álló releváns információk belefoglalása céljából az alkalmazási előírásnak ezt a pontját harmonizálták. Tisztázták a termékenység csökkenését, az embriotoxicitást, valamint a perinatális és posztnatális toxicitást.

Címkeszöveg

A címkeszöveget az eljárás során felülvizsgálták. Módosítások nem történtek.

Betegtájékoztató

Követve az alkalmazási előírás valamennyi módosítását, a betegtájékoztatóba is módosításokat vittek be. A betegtájékoztató végleges szövegét a CHMP jóváhagyta.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Végezetül a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai javaslatának és válaszainak elbírálása alapján, valamint a bizottsági megbeszélések követően a CHMP elfogadta az Ikorel és kapcsolódó nevek, valamint a Dancor és kapcsolódó nevek terméktájékoztató dokumentumainak harmonizált változatát.

Mivel:

- a betérjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációja volt, és
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a benyújtott dokumentáció és a bizottság tudományos megbeszélése alapján értékelésre került;

a CHMP arra a véleményre jutott, hogy az Ikorel és kapcsolódó nevek, valamint a Dancor és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvezőnek tekinthető. A CHMP pozitív véleményt fogadott el, és javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyhez a vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a CHMP Ikorel-re és kapcsolódó nevek, valamint Dancor-ra és kapcsolódó nevek (lásd: I. melléklet) vonatkozó véleményének III. mellékletében szerepel.