

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini
dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Ikorel e denominazioni associate e di Dancor e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Nicorandil è un vasodilatatore usato per il trattamento dell'angina. Ha una duplice modalità d'azione che provoca il rilassamento della muscolatura liscia vascolare. Un'azione di apertura dei canali del potassio determina la vasodilatazione delle arterie, riducendo così il postcarico, mentre il componente del nitrato favorisce il rilassamento venoso e la riduzione del precarico. Nicorandil ha un effetto diretto sulle arterie coronarie, senza provocare un fenomeno di furto. L'azione complessiva migliora il flusso sanguigno verso le regioni post-stenotiche e il bilancio di ossigeno nel miocardio. I medicinali Ikorel e Dancor sono registrati e commercializzati nei seguenti Stati membri dell'UE: Austria, Danimarca, Francia, Irlanda, Paesi Bassi, Portogallo e Regno Unito. Sono disponibili nell'UE anche con altre denominazioni commerciali: Adancor, Angicor e Nicorandil Zentiva. Nicorandil è stato sintetizzato e sviluppato da Chugai Pharmaceutical Co., Ltd nel 1975, come medicinale per produrre la vasodilatazione coronarica.

A causa delle decisioni nazionali divergenti adottate dagli Stati membri riguardo all'autorizzazione di Ikorel e denominazioni associate e di Dancor e denominazioni associate, questi medicinali sono stati inseriti nell'elenco dei prodotti per l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, richiesto dal gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh). La Commissione europea ha notificato al segretariato dell'Agenzia europea per i medicinali/comitato per i medicinali per uso umano (EMA/CHMP) un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di appianare le divergenze tra le informazioni sui prodotti sopra citati autorizzate a livello nazionale e quindi armonizzarle in tutta l'UE.

Si sono tenute riunioni pre-deferimento tra l'EMA e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Il CHMP ha sottoposto a questi ultimi un elenco di domande, evidenziando i paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali che presentavano divergenze. Sono stati valutati e riformulati diversi paragrafi del riassunto delle caratteristiche dei prodotti. I principali punti trattati per l'armonizzazione dei diversi paragrafi del riassunto delle caratteristiche dei prodotti in questione sono riepilogati di seguito.

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

i. Angina pectoris

Nicorandil ha un duplice effetto farmacologico: attivazione dei canali del potassio a rettificazione entrante ATP-sensibili e (analogamente alla nitroglicerina) aumento della produzione di ossido d'azoto. L'effetto netto è una riduzione del precarico e del postcarico ventricolare.

L'efficacia nel programma clinico era basata sulla misurazione dei tassi di contrasto degli attacchi anginosi durante i test da sforzo. Il principale criterio obiettivo di efficacia era la capacità di esercizio fisico riferita in termini di tempo all'insorgenza dell'angina, di durata totale dell'esercizio e di tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST. Oltre alle proprietà antianginose, si ritiene che nicorandil abbia proprietà cardioprotettive.

Diversi studi clinici^{1,2,3,4} condotti su pazienti con angina pectoris hanno dimostrato che il trattamento con nicorandil 10 e 20 mg due volte al giorno prolunga il tempo all'insorgenza dell'ischemia durante l'esercizio e la durata totale dell'esercizio.

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

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

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

L'attività anti-ischemica di nicorandil sembra paragonabile a quella di diltiazem, nifedipina, nitrati e propranololo.

L'emivita di 6-8 ore permette la somministrazione due volte al giorno e una posologia giornaliera totale tra 10 e 40 mg è risultata efficace nei pazienti con angina stabile cronica.

Nel complesso, nicorandil mostra un'efficacia moderata nel migliorare la capacità di esercizio fisico rispetto al placebo e sembra paragonabile ad altre terapie antianginose.

Le linee guida attuali della Società europea di cardiologia per la gestione dell'angina pectoris stabile⁵ del 2013 contengono le raccomandazioni seguenti in merito all'uso di nicorandil nella terapia farmacologica per migliorare i sintomi e/o ridurre l'ischemia nei pazienti con angina stabile:

- In caso di intolleranza ai beta-bloccanti o scarsa efficacia, tentare la monoterapia con un bloccante dei canali del calcio (CCB): utilizzare nitrato a lunga durata d'azione o nicorandil (classe I, livello di prove C).
- Se la monoterapia con CCB o la terapia in associazione (CCB con beta-bloccante) non risulta efficace, sostituire il CCB con nitrato a lunga durata d'azione o nicorandil. Prestare attenzione a evitare la tolleranza farmacologica al nitrato (classe IIb, livello di prove C).

Tenuto conto di quanto sopra, il CHMP ha ritenuto che, per il trattamento dell'angina stabile sintomatica, nicorandil sia da considerato in seconda linea. L'indicazione proposta deve essere così rivista:

<Nome di fantasia> è indicato per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris stabile negli adulti non adeguatamente controllati con, o in caso di controindicazione o intolleranza a, terapie antianginose di prima linea (quali beta-bloccanti e/o calcio-antagonisti).

ii. Prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con coronaropatia (CHD) stabile)

L'efficacia di nicorandil rispetto al rischio cardiovascolare nei pazienti con angina stabile si basa principalmente sullo studio cardine IONA⁶ e sullo studio di supporto Nishimura⁷ (2009), cui ha partecipato un numero di pazienti troppo esiguo per valutare adeguatamente l'efficacia sugli endpoint di morbilità/mortalità. Altri studi non sono stati condotti su pazienti con angina stabile e non sono quindi pertinenti per valutarne l'efficacia nel trattamento dell'angina.

IONA è l'unico studio a dimostrare un effetto benefico di nicorandil, associato alla terapia antianginosa standard, nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con angina stabile. L'endpoint primario è tuttavia debole, perché include il criterio "riduzione dei ricoveri ospedalieri", che è un criterio soggettivo per la prevenzione cardiovascolare nei pazienti con coronaropatia (CHD) e angina. Inoltre, la combinazione dei tre criteri eterogenei di questo endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto del miocardio (IM) e ricovero ospedaliero) è determinata principalmente dalla riduzione del ricovero ospedaliero, con significatività marginale ($p = 0,014$). In aggiunta, l'endpoint secondario (la combinazione di morte cardiovascolare e IM) non raggiunge la

significatività statistica, confermando quindi la debolezza e l'irrelevanza dell'endpoint primario. Questo studio è altresì limitato dalla popolazione partecipante con ridotta rivascolarizzazione.

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

Lo studio IONA è stato condotto in un periodo in cui lo standard di cura per la gestione dei pazienti con CHD era diverso da quello attuale, in termini di rivascolarizzazione, strategie antianginose, ecc., e non permette di trarre conclusioni in merito alla prevenzione degli eventi cardiovascolari per i pazienti coronaropatici con angina.

I dati disponibili sulla prevenzione cardiovascolare possono suggerire un effetto positivo di nicorandil nella riduzione del rischio cardiovascolare, soprattutto con una riduzione del ricovero ospedaliero. Tuttavia, le notevoli incertezze riguardo a questo effetto preventivo non consentono di formulare raccomandazioni e non possono corroborare tale indicazione. Inoltre, gli eventi avversi osservati nell'esperienza post-immissione in commercio superano il beneficio marginale nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con angina stabile. Il CHMP è pertanto del parere che questa indicazione non sia avvalorata per la mancanza di dati appropriati.

Anche se lo studio IONA non corrobora adeguatamente un'indicazione di prevenzione, la totalità dei dati, incluso IONA, fornisce un valido sostegno alla nuova indicazione sintomatica proposta in precedenza.

Il CHMP ha ritenuto quindi che l'indicazione di prevenzione cardiovascolare non fosse ulteriormente corroborata.

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

La maggior parte degli studi è stata condotta utilizzando le dosi di 10 mg b.i.d. e successivamente 20 mg b.i.d. Gli endpoint sono stati pertanto analizzati per la posologia di 20 mg b.i.d.

Uno studio eseguito da Meany e colleghi⁸ (1989) in 46 pazienti ha confrontato nicorandil 10 mg b.i.d. e 20 mg b.i.d. con il placebo. In questo studio, nicorandil 10 mg b.i.d. ha dimostrato un'efficacia pari a quella della dose di 20 mg b.i.d. nell'aumentare il tempo all'insorgenza dell'angina e nel ridurre il tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST. Nicorandil 20 mg è risultato più efficace nel ridurre la pressione arteriosa sistolica (SBP) a riposo e nell'aumentare il carico di lavoro totale dell'esercizio (55% vs 94%). Considerato il basso numero di pazienti che hanno partecipato a questo studio, non è stato possibile trarre conclusioni sull'efficacia della posologia 10 mg b.i.d. rispetto a 20 mg b.i.d.

Tuttavia, l'importante rischio individuato di ulcerazione (gastrointestinale (GI), cutanea, mucosale, genitale e oculare) e perforazioni, fistola e ascesso è riconosciuto e monitorato dal 1997. Sembra che la maggior parte dei casi, eccetto le ulcerazioni GI, sia stata segnalata a una dose superiore a 20 mg/die. A 40 mg/die si verifica un forte aumento degli eventi avversi, quali ulcerazione GI, ulcerazione cutanea ed emorragia GI. Non è disponibile il numero di pazienti trattati con nicorandil per posologia; non si sa quindi se una riduzione della dose consentirebbe di ridurre l'ulcerazione senza una perdita di efficacia.

Per concludere, sembra che la dose di 20 mg b.i.d. aumenti il rischio di ulcerazione e non garantisca un uso sicuro per un trattamento sintomatico. Di conseguenza, dato che nessuno degli studi condotti dimostra un'efficacia a dosi inferiori a 20 mg b.i.d. e che la tossicità è dipendente dalla dose e compare a 20 mg b.i.d., l'indicazione deve essere limitata al trattamento di seconda linea, come raccomandato nel paragrafo 4.1, per ragioni di sicurezza.

Il rischio di ulcerazioni è stato accertato soprattutto sulla base dei rapporti sulla sicurezza, ricevuti in associazione con il medicinale in commercio. I calcoli degli eventi sono stati presentati secondo le diverse dosi giornaliere nel precedente rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per nicorandil (periodo di riferimento dal 1° marzo 2010 al 28 febbraio 2013).

Nel contesto dell'ulcerazione, una diagnosi precoce e l'interruzione di nicorandil sembrano essere le misure più adeguate per arrivare alla cicatrizzazione e a un rapido recupero. Sulla base delle conoscenze

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.

attuali, la diagnosi precoce e l'identificazione del trattamento con nicorandil come possibile causa di comparsa dell'ulcerazione sono il modo migliore per prevenire un'ulcerazione più grave e per assicurare il recupero. L'informazione/educazione per acquisire una conoscenza che permetta questa diagnosi è la migliore misura di minimizzazione del rischio finora individuata.

La fase di valutazione retrospettiva, nell'ambito del piano di farmacovigilanza, è una condizione preliminare per comprendere approfonditamente i fattori che provocano lo sviluppo di ulcerazioni.

Inoltre uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione (PASS), uno studio retrospettivo basato su una coorte di pazienti, è già programmato dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Gli obiettivi sono quantificare i tassi di ulcerazione nei pazienti trattati con nicorandil (comprendenti, a titolo non esaustivo, sedi gastrointestinali, cutanee, oculari, mucosali e anali; da sole o in più siti), oltre alla successiva erosione, perforazione, emorragia, formazione di ascessi, fistole e ritardata cicatrizzazione, in un contesto reale, unitamente all'identificazione dei sottogruppi ad alto rischio, ad altri fattori di rischio e a una valutazione dell'effetto di dose e tempo.

I risultati di questo PASS sono attesi per il primo trimestre 2015. Nel frattempo, il CHMP riconosce che, nel contesto dell'ulcerazione, una diagnosi precoce e l'interruzione di nicorandil sembrano essere le misure più adeguate per arrivare alla cicatrizzazione e a un rapido recupero.

Secondo il piano di gestione del rischio valutato separatamente in una procedura di condivisione del lavoro⁹, è già prevista la diffusione in tutti gli Stati membri di una comunicazione agli operatori sanitari (DHPC) che sottolinea il rischio di ulcerazione. Il CHMP ritiene che la DHPC debba informare anche sulle principali modifiche alle informazioni sul prodotto, conseguenti all'esito di questa procedura di armonizzazione. La decisione dovrà essere presa a livello nazionale da ciascuna autorità competente, se ritenuto necessario. Per coerenza, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono fornire una DHPC comune, se richiesto dall'autorità nazionale, e devono valutare l'impatto di questa comunicazione una volta inviata.

Il CHMP ha notato che la dose giornaliera nei pazienti asiatici è inferiore a quella definita per i pazienti europei. I piani di sviluppo europei e asiatici sono stati condotti in modo indipendente nelle due diverse popolazioni.

Come specificato nelle attuali linee guida ICH "Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data" (Fattori etnici nell'accettabilità dei dati clinici prodotti all'estero) del 1998, la valutazione della farmacocinetica e della farmacodinamica e la loro confrontabilità nei tre principali gruppi etnici più pertinenti per le regioni ICH (asiatico, nero, caucasico) è cruciale per la registrazione dei medicinali in tali regioni.

La dose di cinque (5) mg di nicorandil b.i.d. non è riuscita a dimostrare un miglioramento obiettivo, rispetto al placebo, della prestazione nell'esercizio. La superiorità statisticamente significativa di una singola dose da 5 mg rispetto al placebo non è stata considerata una prova pertinente di efficacia dopo somministrazioni ripetute, trattandosi unicamente di una somministrazione acuta, che non rientrava nell'obiettivo dello studio. Ciò è in contrasto con lo schema posologico applicato in Giappone, dove 5 mg b.i.d. è la dose iniziale raccomandata.

Tuttavia, la dose di 5 mg, sebbene attiva nei pazienti giapponesi, ha dimostrato di indurre cambiamenti emodinamici modesti. Inoltre, al di là di una possibile differenza nella risposta tra pazienti caucasici e giapponesi (in riferimento al peso), la maggior parte degli studi in considerazione dei quali è stata determinata la dose di 5 mg b.i.d. era costituita da protocolli in aperto non controllati. In aggiunta, gli studi giapponesi con disegno in doppio cieco, randomizzato e controllato hanno utilizzato dosi singole più elevate (10 o 30 mg di nicorandil).

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

Di conseguenza, le dosi di 10 e 20 mg b.i.d. sembravano offrire il migliore compromesso tra efficacia e accettabilità clinica. Queste dosi sono state quindi utilizzate in tutte le principali sperimentazioni controllate. In generale, si può affermare che il trattamento debba essere condotto con la dose minima efficace.

Non è stato quindi possibile generalizzare la dose di 20 mg/die. La dose giornaliera nei pazienti asiatici non può essere estrapolata ai pazienti europei, come riconosciuto dal CHMP.

Popolazioni speciali

Pazienti con coronaropatia (CHD)

Non si propone alcuna raccomandazione posologica per la prevenzione di eventi di CHD e le informazioni sul prodotto sono state adattate di conseguenza. La raccomandazione posologica per la prevenzione di eventi di CHD in pazienti con angina pectoris stabile è stata eliminata dal riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Pazienti pediatrici

Secondo le linee guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto (del settembre 2009), le informazioni disponibili sui pazienti pediatrici devono essere riassunte mediante dichiarazioni standard nel paragrafo 4.2. Riguardo alle popolazioni pediatriche, è stata raccomandata la frase seguente:

L'uso di <nome di fantasia> non è raccomandato nei pazienti pediatrici poiché l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti.

Modo di somministrazione

Questo paragrafo è stato chiarito indicando che le compresse non devono essere estratte dal blister fino al momento dell'assunzione (con rimandi ai paragrafi 4.4 e 6.4), perché sono sensibili all'umidità, e citando l'assenza di effetto in caso di assunzione concomitante di cibo.

Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

Non vi erano discrepanze sostanziali tra le diciture esistenti nei diversi riassunti delle caratteristiche del prodotto. Tuttavia, due controindicazioni relative al rischio di edema polmonare acuto e ipovolemia sono state aggiunte al paragrafo.

Sezione 4.4 - Avvertenze e precauzioni speciali d'impiego

Inizialmente, il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi è stato aggiunto come controindicazione. Ciò si basava tuttavia su prove limitate tratte dalla letteratura¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Nicorandil può agire parzialmente attraverso il gruppo nitrato, che sembra provocare la metemoglobinemia attraverso un processo di ossidazione. Il CHMP ritiene tuttavia che il livello del processo di ossidazione potrebbe non essere clinicamente rilevante, essendo stato segnalato un solo caso di metemoglobinemia con l'uso di nicorandil. Una controindicazione non è quindi ritenuta necessaria, anche se il CHMP ha richiesto una dichiarazione d'avvertenza. La dichiarazione deve riportare che nicorandil deve essere usato con cautela nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, perché potrebbe provocare metemoglobinemia sulla base del meccanismo teorico di attivazione di questo processo per metabolismo dei nitrati organici, con conseguente formazione di nitriti.

Inoltre, due studi emodinamici (SG 002 ed EMD 034) hanno analizzato gli effetti emodinamici di dosi orali singole di nicorandil (40 mg, 60 mg e 80 mg), in un totale di 21 pazienti valutabili

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

farmacodinamicamente con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV secondo la N.Y.H.A.). Lo studio SG 002 era uno studio in aperto non controllato, mentre lo studio EMD 034 aveva un disegno crossover, randomizzato, in doppio cieco. I risultati emodinamici hanno portato a concludere che nicorandil produce un effetto benefico nei pazienti valutati con insufficienza cardiaca congestizia (CHF), esercitando un effetto di scarico e migliorando la funzione della pompa cardiaca.

La riduzione nel precarico è stata proporzionalmente più importante rispetto a quella nel postcarico. L'effetto sulla capacitance venosa è stato inferiore rispetto a quello ottenuto con i nitrati. È stata osservata ipotensione posturale, anche se solo dopo la prima somministrazione, sia di 40 sia di 60 mg.

Non sono tuttavia disponibili dati riguardo all'efficacia della somministrazione orale ripetuta di nicorandil in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV secondo la NYHA.

Esiste una carenza di dati clinici riguardo alla sicurezza di impiego di nicorandil nell'insufficienza cardiaca di classe III-IV secondo la NYHA. Il CHMP ha pertanto richiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di inserire una dichiarazione secondo cui nicorandil deve essere usato con cautela in tale popolazione.

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nicorandil può indurre iperpotassiemia. L'iperpotassiemia si verifica non di frequente con i FANS, mentre è più probabile che compaia in pazienti con fattori di rischio specifici, ad esempio quelli che assumono integratori di potassio o diuretici risparmiatori di potassio.

Pertanto, la somministrazione concomitante di nicorandil e FANS può aumentare il rischio di iperpotassiemia, a causa dell'effetto sinergico.

Nicorandil può indurre inoltre ulcerazione, perforazione ed emorragia gastrointestinale; pertanto, la somministrazione concomitante di nicorandil e FANS può aumentare il rischio di ulcerazione, perforazione ed emorragia gastrointestinale, a causa dell'effetto sinergico. I FANS possono causare danni importanti al tratto gastrointestinale, aumentando l'incidenza di sanguinamento nel tratto superiore e di perforazione, anche se complicanze gravi e decessi sono relativamente poco frequenti. Sono stati inoltre associati a danno all'intestino tenue distale e al colon.

Pertanto, il CHMP ha raccomandato una dichiarazione in merito all'interazione con FANS per questo paragrafo del riassunto delle caratteristiche del prodotto, con un rimando al paragrafo 4.4.

Nei pazienti trattati in concomitanza con FANS, incluso l'acido acetilsalicilico, sia per la prevenzione cardiovascolare sia a dosaggi antinfiammatori, esiste un maggiore rischio di complicanze severe, quali ulcerazione, perforazione ed emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Si consiglia di prestare cautela quando nicorandil è utilizzato in associazione ad altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Il CHMP ha raccomandato inoltre di riportare nel riassunto delle caratteristiche del prodotto l'informazione in merito all'assenza di interazione farmacodinamica tra nicorandil e acenocumarolo, con un rimando al paragrafo 4.4, per segnalare al medico il rischio di ulcerazioni e di sanguinamento associato.

Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche

Questo paragrafo del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato armonizzato per inserire le informazioni disponibili pertinenti.

Il meccanismo d'azione di nicorandil come estere della nicotinamide è stato chiarito e la dicitura armonizzata.

Nicorandil è un vasodilatatore con duplice meccanismo d'azione, che provoca il rilassamento della muscolatura liscia vascolare tonica, nella parte sia venosa sia arteriosa dei vasi. Esplica un effetto di apertura dei canali del potassio. L'attivazione di questi canali induce l'iperpolarizzazione delle membrane cellulari vascolari, con un effetto miorilassante a livello arterioso, provocando così la dilatazione delle arterie e la riduzione del postcarico. Inoltre, l'attivazione dei canali del potassio produce effetti cardioprotettivi, simulando il preconditionamento ischemico.

Grazie al gruppo del nitrato, nicorandil rilassa anche la muscolatura liscia vascolare, in particolare nel sistema venoso, attraverso un aumento di guanosin-monofosfato (GMP) ciclico intracellulare. Ciò produce un aumento del raggruppamento nei vasi di capacità, con una riduzione del precarico.

È stato dimostrato che nicorandil ha un effetto diretto sulle arterie coronarie, sia sui segmenti normali sia su quelli stenotici, senza provocare un fenomeno di furto. Inoltre, la riduzione della pressione telediastolica e della tensione parietale riduce la componente extravascolare della resistenza vascolare. In definitiva, ciò si traduce a livello di miocardio in un miglioramento del bilancio di ossigeno e del flusso sanguigno nelle aree post-stenotiche.

Inoltre, nicorandil ha dimostrato attività spasmolitica in studi sia in vitro che in vivo e neutralizza lo spasmo coronarico indotto da metacolina o noradrenalina.

Nicorandil non ha un effetto diretto sulla contrattilità del miocardio.

I risultati dello studio IONA sono stati riassunti utilizzando la stessa dicitura per entrambi i gruppi di medicinali. In sintesi, lo studio IONA era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 5 126 pazienti di età superiore a 45 anni con angina stabile cronica, trattati con terapie antianginose standard e ad alto rischio di eventi cardiovascolari, definito da pregresso infarto del miocardio, innesto di bypass aortocoronarico o coronaropatia confermata da angiografia, oppure da un test da sforzo positivo nei due anni precedenti. Era inoltre presente una di queste condizioni: ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG, frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 45\%$ oppure dimensione telediastolica > 55 mm, età ≥ 65 anni, diabete, ipertensione, vasculopatia periferica o patologia cerebrovascolare.

Paragrafo 5.2 - Proprietà farmacocinetiche

Questo paragrafo del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato armonizzato per chiarire e concordare le informazioni disponibili pertinenti.

Paragrafo 5.3 – Dati preclinici di sicurezza

Questo paragrafo del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato armonizzato per inserire le informazioni disponibili pertinenti. Sono state chiarite la compromissione della fertilità, l'embriotossicità e la tossicità perinatale e postnatale.

Etichettatura

L'etichettatura è stata riesaminata durante questa procedura. Non sono state introdotte modifiche.

Foglio illustrativo

In seguito a tutte le modifiche inserite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state apportate modifiche al foglio illustrativo, la cui dicitura finale è stata concordata dal CHMP.

Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

In conclusione, sulla base della valutazione delle proposte e delle risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in seguito alle discussioni del comitato, il CHMP ha adottato una serie armonizzata di documenti relativi alle informazioni sul prodotto di Ikorel e denominazioni associate e di Dancor e denominazioni associate.

Considerato che

- il campo d'applicazione del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica all'interno del comitato;

il CHMP ha ritenuto favorevole il rapporto rischi/benefici di Ikorel e denominazioni associate e di Dancor e denominazioni associate. Il CHMP ha adottato un parere positivo, raccomandando la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III del parere del CHMP per Ikorel e denominazioni associate e per Dancor e denominazioni associate (vedere Allegato I).