

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas

Mokslinės išvados

Ikorel ir susijusių pavadinimų bei Dancor ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Nikorandilis yra kraujagysles plečiantis vaistas (vazodilatorius), kuriuo gydoma krūtinės angina. Nikorandilis veikia dvejopai ir taip veikdamas atpalaiduoja kraujagyslių lygiuosius raumenis. Dėl kalio kanalų atveriančio nikorandilio poveikio arterijos išsiplečia ir dėl to sumažėja pokrūvis, o jo sudėtyje esantis nitratas skatina venų atsipalaidavimą ir prieškrūvio sumažėjimą. Nikorandilis tiesiogiai veikia vainikines arterijas, nesukeldamas kraujo „nuvogimo“ reiškinio. Dėl bendro nikorandilio poveikio pagerėja kraujotaka į postenozinčius regionus ir deguonies pusiausvyrą miokarde. Vaistiniai preparatai Ikorel ir Dancor įregistruoti ir jais prekiaujama šiose ES valstybėse narėse: Austrijoje, Danijoje, Prancūzijoje, Airijoje, Nyderlanduose, Portugalijoje ir Jungtinėje Karalystėje. Vaistiniai preparatai su nikorandiliu taip pat prieinami ES kitais prekiniais pavadinimais: Adancor, Angicor ir Nicorandil Zentiva. Nikorandilį 1975 m. susintetino ir sukūrė bendrovė „Chugai Pharmaceutical Co., Ltd“ kaip vainikines kraujagysles plečiantį preparatą.

Valstybėms narėms priėmus skirtingus nacionalinius sprendimus dėl Ikorel ir su juo susijusių pavadinimų bei Dancor ir su juo susijusių pavadinimų rinkodaros leidimų suteikimo, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) prašymu, šie preparatai buvo įtraukti į sąrašą preparatų, kurių preparato charakteristikų santraukas reikia suderinti. Europos Komisija pranešė Europos vaistų agentūros (EMA) (Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) sekretoriatui apie oficialų kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį, kurio tikslas – pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų pirmiau minėtų preparatų preparato informacinių dokumentų skirtumus ir taip suderinti juos visoje ES.

Prieš pradėdant kreipimosi procedūrą, įvyko EMA ir rinkodaros leidimų turėtojų posėdžiai. CHMP rinkodaros leidimų turėtojams pateikė sąrašą klausimų, kuriuose nurodė tuos preparatų preparato charakteristikų santraukos skyrius, kuriuose buvo nustatyta skirtumų. Keli preparato charakteristikų santraukos skyriai buvo įvertinti ir performuluoti. Toliau apibendrinami pagrindiniai klausimai, kurie buvo aptarti siekiant suderinti skirtingus preparato charakteristikų santraukos skyrius.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

i. Krūtinės angina

Nikorandilis turi dvejopą farmakologinį poveikį: jis aktyvina adenosino trifosfatui jautrius vidinio išlyginimo kalio kanalus ir (panašiai kaip nitroglicerinas) skatina gausesnę azoto oksido gamybą. Dėl bendro šio vaisto poveikio sumažėja skilvelių prieškrūvis ir pokrūvis.

Klinikinių tyrimų programos metu vaisto veiksmingumas buvo vertinamas pagal prevencinio poveikio krūtinės anginos priepuoliams rodiklius atliekant fizinius pratimus. Pagrindinis objektyvus veiksmingumo vertinimo kriterijus buvo paciento fizinis pajėgumas, vertintas pagal laiką iki krūtinės anginos priepuolio pradžios, bendrą fizinių pratimų trukmę ir laiką iki 1 mm ST segmento nusileidimo. Manoma, kad, be prevencinio poveikio krūtinės anginos priepuoliams, nikorandilis taip pat turi širdį saugančių savybių.

Atlikus kelis klinikinius tyrimus^{1,2,3,4} su pacientais, kuriems diagnozuota krūtinės angina, nustatyta, kad taikant gydymą nikorandiliu ir vartojant šį vaistą po 10 ir 20 mg du kartus per parą, laikas iki išemijos pradžios atliekant fizinius pratimus ir bendra fizinių pratimų trukmė pailgėja.

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.

Atrodo, kad antišėminis nikorandilio poveikis panašus į diltiazemo, nifedipino, nitratų ir propranololio.

Dėl 6–8 val. pusinės eliminacijos laiko šį vaistą galima vartoti du kartus per parą, ir nustatyta, kad 10–40 mg paros dozės yra veiksmingos gydant pacientus, kuriems nustatyta lėtinė stabili krūtinės angina.

Apskritai, palyginti su placebo, nikorandilio veiksmingumas siekiant padidinti pacientų fizinių pajėgumą yra nedidelis ir, atrodo, kad jo poveikis panašus į kitų vaistų nuo krūtinės anginos.

Šiuo metu galiojančiose 2013 m. Europos kardiologų draugijos (angl. ESC) gairėse dėl stabilios krūtinės anginos gydymo⁵ pateikiamos tokios rekomendacijos dėl nikorandilio vartojimo taikant farmakologinį gydymą stabilia krūtinės angina sergančių pacientų simptomams palengvinti ir (arba) išemijai sumažinti:

- jeigu pacientas netoleruoja beta blokatorių arba gydymas šiais preparatais nepakankamai veiksmingas, pamėginkite taikyti monoterapiją kalcio kanalų blokatoriais (KKB) – skirkite ilgalaikio poveikio nitratai arba nikorandilį (I klasė, C įrodymų lygis).
- Jeigu KKB monoterapija arba sudėtinė terapija (gydymas KKB su beta blokatoriumi) neveiksminga, pakeiskite KKB ilgalaikio poveikio nitratu arba nikorandiliu. Imkitės atsargumo priemonių, kad būtų išvengta nitratų tolerancijos (IIb klasė, C įrodymų lygis).

Atsižvelgdamas į tai, CHMP laikėsi nuomonės, kad taikant simptominių stabilios krūtinės anginos gydymą, nikorandilį reikėtų vertinti kaip antros eilės vaistą. Pasiūlytą indikaciją reikia pataisyti taip:

< sugalvotas pavadinimas > skiriamas suaugusiesiems taikant simptominių stabilios krūtinės anginos gydymą, kai pirmos eilės vaistų nuo krūtinės anginos (kaip antai beta blokatorių ir (arba) kalcio antagonistų) nepakanka simptomams kontroliuoti arba pacientai negali vartoti ar netoleruoja tų vaistų.

ii. Širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių prevencija sergant stabilia koronarine širdies liga.

Nikorandilio veiksmingumas siekiant sumažinti pavojų širdies ir kraujagyslių sistemai esant stabiliai krūtinės anginai pagrįstas daugiausia pagrindiniu tyrimu IONA⁶ ir patvirtinamuoju tyrimu Nishimura⁷ (2009), kuriame dalyvavo pernelyg mažai pacientų, kad būtų galima tinkamai įvertinti šio vaisto veiksmingumą pagal sergamumo ir mirštamumo vertinamąsias baigtis. Kituose tyrimuose pacientai, kuriems diagnozuota stabili krūtinės angina, nedalyvavo, todėl jie nėra aktualūs siekiant įvertinti nikorandilio veiksmingumą gydant krūtinės anginą.

IONA yra vienintelis tyrimas, kuris patvirtina su standartinė krūtinės anginos terapija siejamą naudingą nikorandilio poveikį siekiant išvengti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, esant stabiliai krūtinės anginai. Vis dėlto pirminė vertinamoji baigtis yra nepatikima, nes ji apima „hospitalizavimo atvejų mažėjimą“, o vertinant vaisto veiksmingumą siekiant užkirsti kelią koronarine širdies liga (KŠL) sergančių pacientų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniams esant

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.

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

krūtinės anginai, tai yra subjektyvus kriterijus. Be to, ši pirminė sudėtinė vertinamoji baigtis, apimanti tris skirtingus kriterijus – mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos reiškimo, miokardo infarktą (MI) ir hospitalizavimą – daugiausia grindžiama hospitalizavimo atvejų mažėjimu, esant nedideliam reikšmingumui ($p=0,014$). Be to, antrinė sudėtinė vertinamoji baigtis, apimanti mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos reiškimo ir MI, nesiekia statistinio reikšmingumo ribos ir taip patvirtina pirminės vertinamosios baigtis nepatikimumą ir neaktualumą. Be kita ko, šis tyrimas turi trūkumų, nes jame dalyvavo nedaug pacientų, kuriems buvo atlikta revaskuliarizacija.

Tyrimas IONA buvo atliekamas tuomet, kai standartinis KŠL gydymas buvo kitoks, nei taikomas šiuo metu (pagal revaskuliarizacijos praktiką, krūtinės anginos kontroliavimo strategijas ir kt.), dėl to remiantis šiuo tyrimu negalima daryti išvadų dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių prevencijos gydant KŠL sergančius pacientus, kuriems nustatyta krūtinės angina.

Turimi duomenys, susiję su širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių prevencija, gali rodyti teigiamą nikorandilio poveikį siekiant sumažinti riziką širdies ir kraujagyslių sistemai daugiausia dėl sumažėjusio hospitalizavimo atvejų skaičiaus. Vis dėlto, esant dideliems neaiškumams dėl tokio prevencinio poveikio, pateikti rekomendacijų ir pagrįsti tokios indikacijos negalima. Be to, po vaisto pateikimo rinkai nustatyti nepageidaujami reiškiniai yra svarbesni už nustatytą nedidelę vaisto naudą siekiant išvengti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių esant stabiliai krūtinės anginai. Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad dėl tinkamų duomenų stokos ši indikacija yra nepagrįsta.

Nors tyrimo IONA duomenų nepakanka prevencijos indikacijai pagrįsti, visų duomenų sudėjus kartu (įskaitant tyrimą IONA) pakanka siekiant tvirtai pagrįsti naują pirmiau pasiūlytą simptominio gydymo indikaciją.

Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių prevencijos indikacija nebėra pagrįsta.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Dauguma tyrimų buvo atliekami taikant 10 mg BID, o vėliau – 20 mg BID dozavimo režimą. Taigi, vertinamosios baigtys buvo analizuojamos pagal 20 mg BID dozavimo režimą.

Meany ir kolegų⁸ (1989) atlikto vieno tyrimo su 46 pacientais metu po 10 ir 20 mg BID vartojamas nikorandilis buvo lyginamas su placebo. Atliekant šį tyrimą, siekiant pailginti laiką iki krūtinės anginos priepuolio pradžios ir sutrumpinti laiką iki 1 mm ST segmento nusileidimo, po 10 mg BID vartojamas nikorandilis buvo toks pat veiksmingas kaip vartojamas po 20 mg BID. Nikorandilio 20 mg dozė buvo veiksmingesnė siekiant sumažinti sistolinį kraujospūdį (SK) ramybės būsenoje ir padidinti bendrą fizinį krūvį (55 plg. su 94 proc.). Atsižvelgiant į nedidelį šiame tyrime dalyvavusių pacientų skaičių, jokių išvadų dėl palyginamojo 10 ir 20 mg BID dozių veiksmingumo nebuvo galima padaryti.

Vis dėlto, nustatyta svarbi išopėjimo (virškinimo trakto (VT), odos, gleivinės, lyties organų ir akių), taip pat perforacijų, fistulių ir abscesų rizika pripažįstama ir stebima nuo 1997 m. Atrodo, kad dauguma minėtų patologijų atvejų (išskyrus VT išopėjimus) buvo nustatyti vartojant didesnes nei 20 mg per parą dozes. Vartojant 40 mg per parą, pasireiškia gerokai daugiau tokių nepageidaujamų reiškinių, kaip VT ir odos išopėjimas ar VT hemoragija. Duomenų apie tai, kiek pacientų buvo gydoma kiekviena nikorandilio doze, nepateikta, todėl nežinoma, ar sumažinus dozę, išopėjimo atvejų sumažėtų ir ar gydymas tokia vaisto doze būtų pakankamai veiksmingas.

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.

Taigi, atrodo, kad vartojant nikorandilį po 20 mg BID, išopėjimo rizika padidėja, ir kad simptominiis gydymas tokia vaisto doze nėra saugus. Todėl, kadangi nėra vienas iš atliktų tyrimų nepatvirtino, kad mažesnės nei 20 mg BID dozės būtų veiksmingos, ir kadangi nikorandilio toksinis poveikis priklauso nuo jo dozės ir pasireiškia šį vaistą vartojant po 20 mg BID, saugumo sumetimais šią indikaciją reikėtų apriboti nurodant, kad nikorandilis skirtinas tik kaip antros eilės vaistas, kaip rekomenduota 4.1 skyriuje.

Išopėjimų rizika daugiausia buvo nustatyta remiantis gautais saugumo pranešimais, susijusiais su rinkai pateiktu preparatu. Ankstesniame periodiškai atnaujinamame saugumo protokole (ataskaitinis laikotarpis: 2010 m. kovo 1 d. – 2013 m. vasario 28 d.) išopėjimo atvejų skaičiai buvo pateikti pagal skirtingas paros dozes.

Atrodo, kad išopėjimo atveju ankstyva jo diagnostika ir gydymo nikorandiliu nutraukimas yra tinkamiausia priemonė siekiant užtikrinti, kad pažeidimai užgytų ir pacientas greitai pasveiktų. Remiantis dabartinėmis žiniomis, geriausias būdas išvengti stipresnio išopėjimo ir užtikrinti, kad pacientas pasveiktų, yra kuo anksčiau diagnozuoti šį nepageidaujamą reiškinį ir žinoti, kad gydymas nikorandiliu yra viena iš galimų išopėjimo priežasčių. Informacija ir (arba) mokymasis siekiant įgyti žinių, kurios suteikia galimybę diagnozuoti šį nepageidaujamą reiškinį, yra geriausia lig šiol nustatyta rizikos mažinimo priemonė.

Retrospektyvinis vertinimas, atliekamas įgyvendinant farmakologinio budrumo planą, yra būtina sąlyga siekiant gerai suprasti veiksnius, dėl kurių pacientams atsiranda išopėjimų.

Be poregistracinio vaisto saugumo tyrimo (PASS), rinkodaros leidimo turėtojai jau numatė atlikti retrospektyvinį tyrimą su tam tikra pacientų grupe. Šio tyrimo tikslai – kiekybiškai įvertinti išopėjimo atvejus tarp nikorandiliu gydomų pacientų (įskaitant virškinimo trakto, odos, akių, gleivinės, išangės srities ir kt. išopėjimo atvejus; vienoje arba keliose kūno vietose), taip pat tolesnės erozijos, perforacijos, hemoragijos, abscesų susidarymo, fistulių ir sulėtėjusio žaizdų gijimo atvejus realiomis aplinkybėmis bei nustatyti didelės rizikos pogrupius, kitus rizikos veiksnius ir įvertinti vaisto dozės ir laiko santykį su poveikiu.

Šio PASS rezultatus tikimasi gauti 2015 m. I ketvirtį. O kol kas CHMP pripažįsta, kad išopėjimo atveju ankstyva diagnostika ir gydymo nikorandiliu nutraukimas yra tinkamiausia priemonė siekiant užtikrinti, kad išopėjimai užgytų ir pacientas greitai pasveiktų.

Pagal rizikos valdymo planą, kuris buvo atskirai vertinamas darbo pasidalijimo procedūros metu⁹, jau numatyta visose valstybėse narėse išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo ketinama atkreipti dėmesį į išopėjimo riziką. CHMP nuomone, DHPC taip pat turėtų būti pateikta informacija apie pagrindinius preparato informacinių dokumentų pakeitimus, padarytus atsižvelgiant į šios suderinimo procedūros rezultatus; ar tai būtina, nacionaliniu lygmeniu turėtų nuspręsti kiekviena kompetentinga institucija. Dėl nuoseklumo, nacionalinėms institucijoms paprašius, rinkodaros leidimo turėtojai turėtų pateikti vienodą DHPC tekstą. Išplatinus šį DHPC, rinkodaros leidimo turėtojai turėtų įvertinti jo poveikį.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad paros dozė azijiečių rasės pacientams yra mažesnė, nei nustatyta europiečių rasės pacientams. Europos ir Azijos klinikinių tyrimų planai buvo įgyvendinami atskirai dviejose skirtingose populiacijose.

Šiuo metu galiojančiose 1998 m. Tarptautinės konferencijos dėl žmonių skirtų vaistinių preparatų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (TSK) gairėse dėl etninių veiksnių vertinant užsieninių klinikinių tyrimų duomenų priimtinumą nurodyta, kad siekiant įregistruoti vaistus TSK regionuose, itin svarbu įvertinti farmakokinetines ir farmakodinamines savybes ir jų panašumą

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

trijose pagrindinėse rasinėse grupėse, labiausiai susijusiose su TSK regionais (azijiečių, negridų, kaukaziečių).

Lyginant su placebo, nikorandilį vartojant po 5 mg BID, realaus fizinio pajėgumo pagerėjimo nenustatyta. Laikytasi nuomonės, kad statistiškai reikšmingas vienos 5 mg dozės pranašumas prieš placebo nėra svarbus kartotinės dozės veiksmingumo įrodymas, nes tokia dozė vartota tik labai trumpą laiką, be to, tai nebuvo tyrimo tikslas. Tai prieštarauja dozavimo režimui, numatytam Japonijoje, kur rekomenduojama pradinė dozė yra 5 mg BID.

Vis dėlto, nors 5 mg dozė buvo aktyvi japonų populiacijoje, jos sukelti hemodinaminiai pokyčiai buvo nedideli. Be to, be galimo kaukaziečių rasės pacientų ir japonų atsako į gydymą skirtumo (svorio požūriū), dauguma tyrimų, į kuriuos atsižvelgiant buvo nustatyta 5 mg BID dozė, buvo atliekami pagal atviro nekontroliuojamo tyrimo protokolus. Be kita ko, atliekant tyrimus su japonais pagal abipusiai aklo, atsitiktinių imčių, kontroliuojamo tyrimo modelį, buvo vartojamos didesnės pavienės dozės, t. y. 10 arba 30 mg nikorandilio.

Dėl šių priežasčių laikytasi nuomonės, kad 10 ir 20 mg BID dozės yra geriausias kompromisas veiksmingumo ir klinikinio priimtumo požūriū. Todėl šios dozės buvo naudojamos visuose pagrindiniuose kontroliuojamuose tyrimuose. Apskritai, galima nurodyti, kad taikant gydymą, turėtų būti vartojama mažiausia veiksminga dozė.

Todėl 20 mg paros dozės nebuvo galima taikyti bendrai. Azijiečiams numatytos paros dozės negalima ekstrapoliuoti europiečiams; CHMP tai pripažįsta.

Ypatingos populiacijos

Koronarine širdies liga (KŠL) sergantys pacientai

Rekomendacijų dėl vaisto dozės, vartotinos siekiant išvengti KŠL reiškinių, nepateikta; preparato informaciniai dokumentai buvo atitinkamai pakoreguoti. Rekomendacija dėl vaisto dozės, vartotinos siekiant išvengti KŠL reiškinių esant stabiliai krūtinės anginai, buvo išbraukta iš preparato charakteristikų santraukos.

Vaikai

Remiantis gairėmis dėl preparato charakteristikų santraukos (2009 m. rugsėjo mėn.), turimą informaciją apie vaikus reikia apibendrinti tam tikrais standartiniais sakiniais 4.2 skyriuje. Dėl vaikų populiacijos rekomenduota tokia frazė:

<Sugalvotas pavadinimas> nerekomenduojama vartoti vaikams, nes jo saugumas ir veiksmingumas šioje pacientų grupėje neištirti.

Vartojimo metodas

Šio skyriaus informacija buvo patikslinta, nurodant, kad tabletes reikia išimti iš lizdinės dvisluoksnės plokštelės tik prieš pat vartojant jas (su kryžminėmis nuorodomis į 4.4 ir 6.4 skyrius), nes joms kenkia drėgmė, ir nurodant, kad kartu vartojamas maistas neturi įtakos vaisto poveikiui.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Didelių esamos formuluotės skirtumų skirtingose preparato charakteristikų santraukose nenustatyta. Vis dėlto šis skyrius buvo papildytas dviem kontraindikacijomis, susijusiomis su ūmios plaučių edemos ir hipovolemijos rizika.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Iš pradžių gliukozės 6–fosfato dehidrogenazės trūkumas buvo nurodytas kaip kontraindikacija. Tačiau ši informacija buvo pagrįsta negausiais duomenimis iš literatūros¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Nikorandilis gali iš dalies veikti dėl jame esančios nitrato dalies poveikio, ir panašu, kad vykstant oksidacijos procesui būtent ji ir sukelia methemoglobinemiją. Vis dėlto CHMP laikosi nuomonės, kad oksidacijos lygis negali būti kliniškai svarbus, nes vartojant nikorandilį, buvo pranešta tik apie vieną methemoglobinemijos atvejį. Todėl laikomasi nuomonės, kad ši kontraindikacija nepagrįsta, vis dėlto CHMP reikalauja, kad į šį skyrių būtų įtrauktas atitinkamas įspėjimas. Šiuo įspėjimu reikia informuoti, kad pacientams, kuriems nustatytas gliukozės 6-fosfato dehidrogenazės trūkumas, nikorandilį reikėtų vartoti atsargiai, nes jis gali sukelti methemoglobinemiją, ir kad tokia prielaida daroma atsižvelgiant į teorinį mechanizmą, kuris gali sukelti šį procesą dėl organinių nitratų metabolizmo, dėl kurio susidaro nitritai.

Be to, atliekant du hemodinamikos tyrimus (SG 002 ir EMD 034), buvo tiriamas vienos geriamosios nikorandilio dozės (40, 60 ir 80 mg) hemodinaminis poveikis iš viso 21 pacientui, kurių atveju buvo galima įvertinti farmakodinaminį poveikį ir kuriems buvo diagnozuotas sunkus širdies nepakankamumas (III ir IV klasė pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją). SG 002 buvo atviras, nekontroliuojamas tyrimas, o EMD 034 – abipusiai aklas, atsitiktinių imčių, pereinamasis tyrimas. Atsižvelgiant į hemodinaminius rodiklius, prieita prie išvados, kad nikorandilis turėjo teigiamą poveikį vertintiems staziniu širdies nepakankamumu (SŠN) sergantiems pacientams, nes sumažino prieškrūvį ir pokrūvį bei pagerino širdies pulsavimo funkciją.

Prieškrūvio sumažėjimas buvo proporcingai svarbesnis nei pokrūvio. Poveikis venų talpai buvo mažesnis, nei vartojant nitratus. Nustatyta posturalinės hipotenzijos atveju, nors tai pasireiškė pavartojus vaisto (40 arba 60 mg) tik pirmą kartą.

Tačiau duomenų, susijusių su pakartotinės geriamosios nikorandilio dozės veiksmingumu pacientams, kuriems diagnozuotas III–IV klasės pagal NYHA klasifikaciją širdies nepakankamumas, nėra.

Klinikinių tyrimų duomenų, susijusių su nikorandilio vartojimo saugumu esant III-IV klasės pagal NYHA klasifikaciją širdies nepakankamumui, trūksta. Todėl CHMP pareikalavo, kad rinkodaros leidimo turėtojai į šį skyrių įtrauktų informaciją, kad tokioje populiacijoje nikorandilį reikia vartoti atsargiai.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nikorandilis gali sukelti hiperkalemiją. Vartojant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, hiperkalemija išsivysto retai. Didesnė tokio sutrikimo tikimybė yra pacientams, turintiems tam tikrų rizikos veiksnių, pvz., vartojantiems kalio papildus arba kalio nevarančius diuretikus.

Todėl tuo pat metu vartojant nikorandilį ir nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, dėl sinergetinio jų poveikio gali padidėti hiperkalemijos rizika.

Nikorandilis taip pat gali paskatinti virškinimo trakto išopėjimą, perforaciją ir hemoragiją; todėl tuo pat metu vartojant nikorandilį ir nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, dėl sinergetinio jų poveikio gali padidėti virškinimo trakto išopėjimo, perforacijos ir hemoragijos pavojus. Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali sukelti kliniškai svarbų virškinimo trakto pažeidimą, nes didina viršutinės virškinimo trakto dalies kraujavimo, taip pat perforacijos tikimybę, nors rimtos komplikacijos ir mirties atvejai yra palyginti reti. Jie taip pat siejami su distalinės plonosios ir gaubtinės žarnos dalies pažeidimu.

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

Dėl to CHMP rekomendavo šį preparato charakteristikų santraukos skyrių papildyti informacija apie nikorandilio sąveiką su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, taip pat pateikti kryžminę nuorodą į 4.4 skyrių.

Pacientai, kurie tuo pat metu vartoja nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, įskaitant acetilsalicilo rūgštį, siekdami išvengti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių ar nuslopinti uždegimą, kyla didesnė sunkių komplikacijų, kaip antai virškinimo trakto išopėjimo, perforacijos ir hemoragijos, rizika (žr. 4.4 skyrių).

Nikorandilį vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais padidinti kalio koncentraciją kraujyje, patariama imtis atsargumo priemonių (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Taip pat CHMP rekomendavo kartu su kryžmine nuoroda į 4.4 skyrių į preparato charakteristikų santrauką įtraukti informaciją apie tai, kad farmakodinamikos požiūriu nikorandilis nesąveikauja su acenokumeroliu, kad gydytojai būtų informuoti apie išopėjimų ir susijusio kraujavimo riziką.

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

Šis preparato charakteristikų santraukos skyrius buvo suderintas, kad į jį būtų įtraukta atitinkama turima informacija.

Buvo paaiškintas nikorandilio, kaip nikotinamido esterio, veikimo mechanizmas, ir suderinta formulotė.

Nikorandilis yra dvejopai veikiantis vazodilatorius, dėl kurio poveikio atsipalaiduoja lygieji toniniai kraujagyslių raumenys tiek veninėse, tiek arterinėse kraujagyslių dalyse. Jis turi kalio kanalus atveriantį poveikį. Taip suaktyvinti kalio kanalai sukelia kraujagyslių ląstelių membranos hiperpolarizaciją su arterijų raumenis atpalaiduojančiu poveikiu, dėl to arterijos išsiplečia ir sumažėja pokrūvis. Be to, suaktyvintus kalio kanalus, pasireiškia toksinį poveikį širdžiai neutralizuojantis poveikis, imituojantis išeminį treniravimą.

Dėl jame esančios nitrato dalies nikorandilis taip pat didina ciklinio guanozino monofosfato kiekį ląstelių viduje ir taip atpalaiduoja kraujagyslių lygiuosius raumenis, ypač veninėje sistemoje. Tai lemia venų talpos padidėjimą ir prieškrūvio sumažėjimą.

Nustatyta, kad nikorandilis tiesiogiai veikia vainikines arterijas – tiek nepakitusiuose jų segmentuose, tiek segmentuose su stenoziniais pakitimais – nesukeldamas kraujo „nuvogimo“ reiškinio. Be to, sumažėjus galiniam diastoliniam spaudimui ir sienelių įtempimui, sumažėja ekstravaskulinis kraujagyslių atsparumo komponentas. Galiausiai tai lemia geresnę deguonies pusiausvyrą miokarde ir geresnę kraujotaką poststenozinėse miokardo srityse.

Be kita ko, atliekant ir *in vitro*, ir *in vivo* tyrimus, patvirtintas priešspazminis nikorandilio poveikis, taip pat nustatyta, kad jis atpalaiduoja metacholino ar noradrenalino sukeltus vainikinių arterijų spazmus.

Nikorandilis neturi tiesioginio poveikio miokardo kontraktiškumui.

Abiejų preparatų grupių informaciniuose dokumentuose tyrimo IONA rezultatai buvo apibendrinti vartojant tokią pat formulotę. Taigi, tyrimas IONA buvo atsitiktinių imčių, abipusiai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 5126 vyresni nei 45 metų pacientai, kuriems buvo diagnozuota lėtinė stabili angina, gydoma standartiniais vaistais nuo krūtinės anginos, ir kurie buvo priskirti prie didelės širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rizikos grupės dėl per pastaruosius dvejus metus patirto miokardo infarkto, atliktos vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacijos, angiografiniu tyrimu patvirtintos vainikinių arterijų ligos arba teigiamų fizinio pajėgumo tyrimo rezultatų. Taip pat atsižvelgta į tai, ar pacientui nenustatytas kuris nors iš šių rizikos veiksnių: EKG matoma kairiojo skilvelio hipertrofija, ≤45 proc. kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija arba >55 mm

galinis diastolinis dydis, ≥ 65 metų amžius, diabetas, hipertenzija, periferinių kraujagyslių liga arba galvos smegenų kraujagyslių liga.

5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

Šis preparato charakteristikų santraukos skyrius buvo suderintas siekiant paaiškinti ir suderinti atitinkamą turimą informaciją.

5.3 skyrius. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Šis preparato charakteristikų santraukos skyrius buvo suderintas, kad į jį būtų įtraukta atitinkama turima informacija. Buvo paaiškintas neigiamas poveikis vaisingumui, taip pat toksinis poveikis embrionui ir kūdikiui perinataliniu ir postnataliniu laikotarpiu.

Ženklinimas

Šios procedūros metu buvo peržiūrėtas vaistinių preparatų ženklinimas. Niekas nepakeista.

Pakuotės lapelis

Atsižvelgiant į visus preparato charakteristikų santraukos pakeitimus buvo padaryti pakuotės lapelio pakeitimai. CHMP suderino galutinę pakuotės lapelio formulotę.

Pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Taigi, remdamasis rinkodaros leidimo turėtojų pateiktais pasiūlymais ir atsakymais ir įvykus diskusijoms komitete, CHMP priėmė suderintus Ikorel ir susijusių pavadinimų bei Dancor ir susijusių pavadinimų preparato informacinių dokumentų rinkinius.

Kadangi

- kreipimosi procedūros tikslas buvo suderinti preparato charakteristikų santrauką, ženklėjimas ir pakuotės lapelį;
- rinkodaros leidimų turėtojų pasiūlyti preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis buvo įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir komitete įvykusios mokslinės diskusijos rezultatais;

CHMP laikėsi nuomonės, kad Ikorel ir susijusių pavadinimų bei Dancor ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. CHMP priėmė palankią nuomonę, kurioje rekomendavo keisti Ikorel ir susijusių pavadinimų bei Dancor ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) rinkodaros leidimų sąlygas; preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis išdėstyti CHMP nuomonės III priede.