

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Ikorel u ismijiet assoċjati, u Dancor u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Nicorandil huwa aġent vażodilatatur li jintuża għall-kura tal-aņina. Nicorandil jipprovdi żewġ modi ta' azzjoni li jwasslu għal rilassament tal-muskoli lixxi tal-vini. Azzjoni ta' ftuħ tal-kanal tal-potassju tipprovdi vażodilatazzjoni tal-arterji, u b'hekk tnaqqas l-afterload, filwaqt li l-komponent ta' nitrati jippromwovi rilassament tal-vini u tnaqqis fil-preload. Nicorandil għandu effett dirett fuq l-arterji koronarji mingħajr ma jwassal għal fenomenu ta' diverżjoni. L-azzjoni globali ttejjeb il-fluss tad-demem fir-reġjuni post-stenotiċi u l-bilanċ tal-ossiġenu fil-mijokardju. Il-prodotti mediċinali Ikorel u Dancor huma rreġistrati u kkummerċjalizzati fl-Istati Membri tal-UE li ġejjin: l-Awstrija, id-Danimarka, Franza, l-Irlanda, l-Italja, il-Pajjiżi l-Baxxi, il-Portugall u r-Renju Unit. Huma disponibbli wkoll fl-UE taħt ismijiet kummerċjali oħrajn: Adancor, Angicor u Nicorandil Zentiva. Nicorandil kien sintetizzat u żviluppat minn Chugai Pharmaceutical Co., Ltd fl-1975 bħala prodott li jipproduċi vażodilatazzjoni koronarja.

Minħabba deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħuda mill-Istati Membri (SM) li jikkonċernaw l-awtorizzazzjoni ta' Ikorel u ismijiet assoċjati tiegħu u Dancor u ismijiet assoċjati tiegħu, dawn il-prodotti kienu inklużi fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC), mitluba mill-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonossiment Reċiproku u l-Proċedura Deċentralizzata - Bniedem (CMDh). Il-Kummissjoni Ewropea nnotifikat lis-segretarjat tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA/CHMP) dwar riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex jiġu riżolti d-diverġenzi bejn l-informazzjoni dwar il-prodott (PI) awtorizzata fuq livell nazzjonali għall-prodotti msemmija hawn fuq u għalhekk biex dawn jiġu armonizzati madwar l-UE kollha.

Ġew organizzati laqgħat ta' qabel ir-riferiment bejn l-EMA u d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs). Is-CHMP indirizza lista ta' mistoqsijiet lill-MAH, fejn indika s-sezzjonijiet tal-SmPC tal-prodotti fejn jeżistu diverġenzi. Diversi sezzjonijiet mis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott kienu vvalutati u riformulati. Hawn taħt huma mniżżla fil-qosor il-punti ewlenin diskussi għall-armonizzazzjoni tas-sezzjonijiet differenti tal-SmPC.

Sezzjoni 4.1 - Indikazzjonijiet terapewtiċi

i. Anġina pectoris

Nicorandil għandu żewġ effetti farmakoloġiċi; l-attivazzjoni ta' kanali tal-potassju rettifikaturi 'l ġewwa sensitivi għall-ATP u (simili għan-nitroglicerina) žiedu l-produzzjoni ta' ossidu nitriku. L-effett nett huwa li jnaqqas il-preload u l-afterload ventrikulari.

L-effikaċja fil-programm kliniku kienet ibbażata fuq il-kejl tar-rati ta' attakk kontra l-aņina fuq it-testijiet tal-eżerċizzju. Il-kriterju oġġettiv ewleni tal-effikaċja kienet il-kapaċità ta' eżerċizzju rrapportata f'termini ta' żmien għall-bidu ta' aņina, il-ħin totali tal-eżerċizzju u ż-żmien għal depressjoni tas-segment ST b'1 mm. Fliemkjen mal-proprjetajiet tiegħu ta' kontra l-aņina, nicorandil huwa maħsub li għandu proprjetajiet ta' protezzjoni tal-qalb.

Diversi studji kliniċi^{1,2,3,4} f'pazjenti b'aņina pectoris urew li kura b'nicorandil 10 u 20 mg darbtejn kuljum ittawwal il-ħin għall-bidu ta' iskemija matul l-eżerċizzju u t-tul totali tal-eżerċizzju.

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 kontra l-iskemija ta' nicorandil tidher li hija paragonabbli ma' dik ta' diltiazem, nifedipine, nitrati u propranolol.

Il-half-life ta' 6 sa 8 sigħat tippermetti dożaġġ ta' darbtejn kuljum, u d-dożaġġi totali ta' kuljum bejn 10 u 40 mg kienu effikaċji f'pazjenti b'anġina kronika stabbli.

Globalment, nicorandil juri effikaċja moderata biex itejjeb il-kapaċità ta' eżercizzju meta mqabbel ma' plaċebo u jidher li huwa paragonabbli ma' terapiji oħrajn kontra l-anġina.

Il-Linji Gwida Attwali mis-Socjetà Ewropea tal-Kardjologija (ESC) għall-ġestjoni ta' anġina pectoris stabbli⁵ iddatati 2013 jipprovdu r-rakkomandazzjonijiet li ġejjin għall-użu ta' nicorandil f'terapija farmakoloġika biex jittejbu s-sintomi u/jew titnaqqas l-iskemija f'pazjenti b'anġina stabbli:

- F'każ ta' intolleranza għall-imblokkaturi tar-riċetturi beta jew monoterapija ta' tentattiv b'effikaċja hażina b'imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju (CCB): uża nitrat li jaħdem fit-tul, jew nicorandil (Klassi I, livell ta' evidenza C).
- Jekk il-monoterapija CCB jew it-terapija kkombinata (CCB b'imblokkatur tar-riċetturi beta) ma tirnaxxi, issostitwixxi s-CCB b'nitrat li jaħdem fit-tul jew nicorandil. Oqgħod attent li tevita t-tolleranza għan-nitrati (Klassi IIb, livell ta' evidenza C).

Filwaqt li qies dak li ntqal hawn fuq, is-CHMP kien tal-fehma li għall-kura ta' anġina stabbli sintomatika, nicorandil għandu jiġi kkunsidrat bħala opzjoni sekondarja. L-indikazzjoni proposta għandha tiġi riveduta kif ġej:

<Isem ivvintat> huwa indikat f'adulti għall-kura sintomatika ta' pazjenti b'anġina pectoris stabbli li ma jiġux ikkontrollati b'mod adegwat jew li għandhom kontraindikazzjoni jew intolleranza għal terapiji primarji kontra l-anġina (bħal imblokkaturi tar-riċetturi beta u/jew antagonisti tal-kalċju).

ii. Prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari f'pazjenti b'mard koronarju tal-qalb stabbli (CHD)

L-effikaċja ta' nicorandil fuq ir-riskju kardjovaskulari f'pazjenti b'anġina stabbli hija bbażata prinċipalment fuq l-istudju pivotali IONA⁶ u l-istudju ta' appoġġ Nishimura⁷ (2009) li rreġistraw għalih numru żgħir wisq ta' pazjenti biex tiġi vvalutata b'mod xieraq l-effikaċja fuq il-punti ta' tmiem tal-morbidità/mortalità. Studji oħra ma rreġistrawx għalihom pazjenti b'anġina stabbli u għalhekk mhumiex rilevanti biex tiġi evalwata l-effikaċja tiegħu għall-kura tal-anġina.

IONA huwa l-unika studju li juri effett ta' benefiċċju ta' nicorandil assoċjat ma' terapija standard kontra l-anġina fuq il-prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari f'pazjenti b'anġina stabbli. Madankollu, il-punt ta' tmiem primarju huwa dgħajjef peress li jinkludi l-kriterju "tnaqqis ta' rikoveru l-isptar" li huwa kriterju suġġettiv għall-prevenzjoni kardjovaskulari f'pazjenti b'mard koronarju tal-qalb (CHD) b'anġina. Barra minn hekk, il-kompost tat-3 kriterji eteroġeni ta' dan il-punt ta' tmiem primarju, mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku (MI) u rikoveru l-isptar,

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

jitmexxa prinċipalment minn tnaqqis fir-rikoveri l-isptar b'sinifikat marginali ($p=0.014$). Barra minn hekk, il-punt ta' tmiem sekondarju, il-kompost ta' mewt kardjovaskulari u MI, ma jilfaqx sinifikat statistiku u jikkonferma d-dgħjufija u l-irrelevanza tal-punt ta' tmiem primarju. Barra minn hekk, dan l-istudju huwa limitat mill-popolazzjoni rreġistrata b'rivaskularizzazzjoni baxxa.

L-istudju IONA twettaq fi żmien meta l-istandard ta' kura tal-ġestjoni ta' pazjent b'CHD kien differenti minn dak ta' dawn iż-żminijiet f'termini ta' rivaskularizzazzjoni, l-istrategiji kontra l-angina eċċ, u ma jippermettix li tittieħed konklużjoni dwar il-prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari għal pazjent CHD b'angina.

Id-dejta disponibbli dwar il-prevenzjoni kardjovaskulari tista' tisuġġerixxi effett favorevoli ta' nicorandil fit-tnaqqis ta' riskju kardjovaskulari, prinċipalment b'tnaqqis fir-rikoveri l-isptar. Madankollu, incertezzi kbar dwar dan l-effett preventiv ma jippermettu li ssir ebda rakkomandazzjoni u ma jistgħux jappoġġjaw tali indikazzjoni. Barra minn hekk, l-avvenimenti avversi osservati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq jisbqu l-benefiċċju marginali fil-prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari f'pazjenti b'angina stabbli. Għalhekk, is-CHMP huwa tal-fehma li din il-indikazzjoni mhijiex appoġġjata minħabba nuqqas ta' dejta xierqa.

Filwaqt li l-istudju IONA ma jipprovdi ebda appoġġ xieraq għal indikazzjoni ta' prevenzjoni, id-dejta kollha, inkluż l-IONA, jipprovdu appoġġ tajjeb għall-indikazzjoni sintomatika ġdida proposta hawn fuq.

Is-CHMP kien għalhekk tal-fehma li l-indikazzjoni tal-prevenzjoni kardjovaskulari ma kinitx appoġġjata aktar.

Sezzjoni 4.2 - Pożoloġija u Metodu ta' Kif Għandu Jingħata

Il-biċċa l-kbira tal-istudji twettqu permezz ta' 10 mg b.i.d. u mbagħad 20 mg b.i.d.. Għalhekk, il-punti ta' tmiem kienu analizzati għall-pożoloġija ta' 20 mg b.i.d..

Studju minnhom imwettaq minn Meany and colleagues⁸ (1989) fuq 46 pazjent, qabbel nicorandil 10 mg b.i.d. u 20 mg b.i.d. ma' placebo. F'dak l-istudju, nicorandil 10 mg b.i.d. kien eiffikaċi daqs 20 mg b.i.d. biex iżid il-ħin għall-bidu ta' angina u biex inaqqas il-ħin għal depressjoni ST b'1 mm. Nicorandil 20 mg kien aktar effikaċi biex inaqqas il-pressjoni tad-demem sistolika (SBP) waqt is-serħan u jzid it-tagħbija ta' xogħol tal-eżerċizzju totali (55% meta mqabbel ma' 94%). Meta wieħed iqis in-numru baxx ta' pazjenti rreġistrati f'dan l-istudju, ma setgħet issir l-ebda konklużjoni dwar l-effikaċja ta' 10 mg b.i.d. meta mqabbel ma' 20 mg b.i.d.

Madankollu, ir-riskju importanti identifikat ta' ulċeri (Gastrointestinali (GI), tal-ġilda, mukosali, ġenitali u tal-għajnejn) u perforazzjonijiet, fistula u axxess ilu li ġie rikonoxxut u ssorveljat mill-1997. Jidher li l-biċċa l-kbira tal-każijiet, minbarra l-ulċeri GI, kienu rrapportati f'doża oghla minn 20 mg/kuljum. Hemm żieda qawwija f'avvenimenti avversi bħal ulċeri GI, ulċeri tal-ġilda, emorraġija GI li jseħħu b'doża ta' 40 mg kuljum. In-numru ta' pazjenti kkurati b'nicorandil għal kull dożaġġ mhuwiex disponibbli; u għalhekk mhuwiex magħruf jekk tnaqqis fid-doża jippermettix tnaqqis fl-ulċeri mingħajr nuqqas ta' effikaċja.

Bħala konklużjoni, jidher li d-doża ta' 20 mg b.i.d. iżżid ir-riskju ta' ulċeri u ma tiggarrantixxiż użu sigur għal kura sintomatika. Għaldaqstant, peress li l-ebda wieħed mill-istudji mwettqa ma juri effikaċja f'doži aktar baxxi minn 20 mg b.i.d., u peress li t-tossiċità tiddependi fuq id-doża u tidher f'20 mg b.i.d., l-indikazzjoni għandha tiġi limitata għal kura sekondarja kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.1 għal raġuni ta' sigurtà.

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.

Dan ir-riskju ta' ulċeri kif stabbilit prinċipalment abbażi ta' rapporti dwar is-sigurtà rċevuti flimkien mal-prodott ikkummerċjalizzat. L-għadd ta' avvenimenti kienu ppreżentati skont id-dożi ta' kuljum differenti fir-Rapport Perjodiku Agġornat dwar is-Sigurtà għal nicorandil (perjodu ta' rapportar bejn l-1 ta' Marzu 2010 u t-28 ta' Frar 2013).

Fil-kuntest ta' ulċeri, id-dijanjożi bikrija ta' ulċeri u l-irtirar ta' nicorandil jidhru li huma l-miżura l-aktar adegwata li twassal għall-fejġan u rkupru immedjat. Bl-għarfien attwali, id-dijanjożi bikrija u l-identifikazzjoni tal-kura b'nicorandil bħala kawża għall-itfaċċar ta' ulċeri huma l-aqwa mod biex jiġu evitati ulċeri aktar severi u biex jiġi żgurat irkupru. L-informazzjoni/edukazzjoni biex jinkiseb għarfien li jippermetti din id-dijanjożi hija l-aqwa miżura ta' minimizzazzjoni tar-riskju identifikata s'issa.

Il-pass ta' valutazzjoni retrospettiva bħala parti mill-pjan ta' farmakovigilanza huwa pre-rekwiżit għal fehim sew tal-fatturi li jwasslu għall-iżvilupp ta' ulċeri.

Barra minn hekk, l-MAHs diġà ppjanaw PASS, studju retrospettiv ibbażat fuq koorti ta' pazjenti. L-objettivi huma li jiġu kkwantifikati r-rati ta' ulċeri f'pazjenti kkurati b'nicorandil (inkluż iżda mhux limitati għal dawk gastrointestinali, tal-ġilda, tal-għajnejn, mukosali, f'siti anali; waħedhom jew f'diversi postijiet), kif ukoll erożjoni, perforazzjoni, emorraġija, formazzjoni ta' axxess, fistula u d-dewmien fil-fejġan tal-feriti sussegwenti fid-dinja reali; flimkien mal-identifikazzjoni ta' gruppi ta' riskju għoli, fatturi ta' riskju oħra, u valutazzjoni tal-effett tad-doża u l-ħin.

Ir-riżultati ta' dan il-PASS huma mistennija fl-Ewwel Trimestru tal-2015. Sadanittant, is-CHMP jirrikonoxxi li fil-kuntest ta' ulċera, id-dijanjożi bikrija tal-ulċeri u l-irtirar ta' nicorandil jidhru li huma l-miżura l-aktar adegwata li twassal għall-fejġan u rkupru immedjat.

Skont il-pjan ta' ġestjoni tar-riskju vvalutat b'mod separat f'proċedura ta' qsim tax-xogħol⁹, huwa ppjanat diġà DHPC li tenfasizza r-riskju ta' ulċeri li għandha tixxerred fl-Istati Membri kollha. Is-CHMP jikkunsidra li d-DHPC għandha tinfoma wkoll dwar il-modifiki ewlenin tal-informazzjoni dwar il-prodott wara l-eżitu ta' din il-proċedura ta' armonizzazzjoni; dan għandu jiġi deċiż fil-livell nazzjonali minn kull awtorità kompetenti, jekk tinħass il-ħtieġa. Għal konsistenza, l-MAHs għandhom jipprovdu DHPC komuni, jekk ikun meħtieġ mill-awtorità nazzjonali. L-MAHs għandhom jevalwaw l-impatt ta' din id-DHPC wara li tintbagħat.

Is-CHMP innota li d-doża ta' kuljum fil-pazjenti Asjatiċi hija anqas minn dik iddefinita għall-pazjenti Ewropej. Il-pjanijiet ta' żvilupp Ewropej u Asjatiċi tmexxew b'mod indipendenti fiż-żewġ popolazzjonijiet differenti.

Kif speċifikat fil-gwida ICH attwali dwar il-"Fatturi etniċi fl-aċċettabbiltà tad-dejta klinika barranija" datata 1998, l-evalwazzjoni tal-farmakokinetika u l-farmakodinamika u l-paragunabbiltà tagħhom fit-tliet gruppi razzjali ewlenin l-aktar rilevanti għar-regġuni ICH (Asjatiċi, Suwed, Kawkasi) hija essenzjali għar-registrazzjoni tal-medicini fir-regġuni ICH.

Ħames (5) mg nicorandil b.i.d. naqsu milli juru kwalunkwe tibdil oġġettiv fit-twettiq tal-eżerċizzju meta mqabbel ma' placebo. Is-superjorità statistikament sinifikanti ta' doża ta' 5 mg fuq placebo ma kinitx ikkunsidrata bħala evidenza rilevanti għall-effikaċja wara dożaġġ ripetut, peress li kien għoti akut biss, u dan ma kienx l-objettiv tal-istudju. Dan huwa f'kuntrast mal-iskeda ta' dożaġġ fil-Ġappun fejn 5 mg b.i.d. hija d-doża tal-bidu rakkomandata.

Madankollu, id-doża ta' 5 mg għalkemm attiva fil-pazjenti Ġappuniżi, uriet li tinduċi bidliet emodinamiċi żgħar. Barra minn hekk, minbarra differenza possibbli fir-rispons bejn il-Kawkasi u l-Ġappuniżi (fir-rigward tal-piż), il-biċċa l-kbira tal-istudji fir-rigward ta' liema ġiet iddeterminata d-doża ta' 5 mg b.i.d., kienu protokollu mhux ikkontrollati miftuħa. Barra minn hekk, l-istudji

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

Ġappunizi b'tfassi double blind, randomizzat u kkontrollat użaw dożi waħdiena ogħla, jiġifieri 10 jew 30 mg ta' nicorandil.

Għaldaqstant, dożi b.i.d ta' 10 u 20 mg dehru li jagħtu l-aqwa kompromess bejn l-effikaċja u l-aċċettabbiltà klinika. Għalhekk, dawn id-dożi ntużaw fil-provi kkontrollati ewlenin kollha. B'mod ġenerali, jista' jintqal, li l-kura għandha titwettaq bid-doża effikaċi l-aktar baxxa.

Għalhekk, id-doża ta' kuljum ta' 20 mg ma tistax tiġi ġeneralizzata. Id-doża ta' kuljum fil-pazjenti Asjatiċi ma tistax tiġi estrapolata għall-pazjenti Ewropej; dan huwa rikonoxxut mis-CHMP.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'mard koronarju tal-qalb (CHD)

Mhija proposta ebda rakkomandazzjoni ta' doża għall-prevenzjoni tal-avvenimenti CHD, u l-informazzjoni dwar il-prodott kienet adattata kif xieraq. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża għall-prevenzjoni tal-avvenimenti CHD f'pazjenti b'angina pectoris stabbli tħassret mill-SmPC.

Pazjenti Pedjatriċi

Skont il-Linja Gwida dwar l-SmPC (datata Settembru 2009), l-informazzjoni disponibbli dwar il-pazjenti pedjatriċi għandha titqassar permezz ta' xi dikjarazzjonijiet standard fis-sezzjoni 4.2. Il-frazi li ġejja kienet irrakkomandata fir-rigward tal-popolazzjonijiet pedjatriċi:

<Isem ivvintat> mhux irrakkomandat f'pazjenti pedjatriċi peress li s-sigurtà u l-effikaċja tiegħu ma ġewx stabbiliti f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Din is-sezzjoni kienet iċċarata bl-indikazzjoni li l-pilloli ma għandhomx jitneħħew mill-istrixxa tal-folja sakemm ma jittieħdu (b'referenzi inkroċjati għas-sezzjonijiet 4.4 u 6.4) peress li huma affettwati mill-umdità u r-referenza ta' nuqqas ta' effett mat-teħid tal-ikel.

Sezzjoni 4.3 – Kontraindikazzjonijiet

Ma kien hemm ebda diskrepanzi kbar bejn il-formulazzjonijiet eżistenti fl-SmPCs differenti. Madankollu, ġew miżjuda żewġ kontradikazzjonijiet relatati mar-riskju ta' edema pulmonari akuta u ipovolimja f'din is-sezzjoni.

Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Fil-bidu, in-nuqqas ta' glucose-6-phosphate-dehydrogenase ġie miżjud bħala kontraindikazzjoni. Madankollu din kienet ibbażata fuq evidenza limitata permezz tad-dokumentazzjoni¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Nicorandil jista' jkollu azzjoni parzjali permezz tal-komponent tan-nitrat, li jidher li huwa l-attivatur tal-metemoglobinimja permezz ta' proċess ta' ossidazzjoni. Madankollu, is-CHMP huwa tal-fehma li l-livell tal-proċess ta' ossidazzjoni jaf ma jkunx klinikament rilevanti peress li ġie rrapportat biss każ wiehed ta' metemoglobinimja bl-użu ta' nicorandil. Għalhekk, kontraindikazzjoni mhijiex ikkunsidrata ġustifikata, madankollu hija meħtieġa dikjarazzjoni ta' twissija mis-CHMP. Dan għandu jirrifletti li nicorandil għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'defiċjenza ta' glucose-6-phosphate-dehydrogenase peress li dan jista' jwassal għal metemoglobinimja abbażi tal-mekkanizmu teoretiku li jattiva dan il-proċess bil-metaboliżmu tan-nitrati organiċi li jirriżultaw fil-formazzjoni ta' nitrati.

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

Barra minn hekk, żewġ studji emodinamiċi (SG 002 u EMD 034) studjaw l-effetti emodinamiċi ta' dożi orali waħdiena ta' nicorandil (40 mg, 60 mg, 80 mg) f'total ta' 21 pazjent farmakodinamikament evalwabbli b'insuffiċjenza tal-qalb severa (N.Y.H.A klassi III u IV). L-istudju SG 002 kien studju b'tikketta mikxufa mhux ikkontrollat u l-istudju EMD 034 kien studju double-blind, randomizzat u crossover. Ir-riżultati emodinamiċi waslu għall-konklużjoni li nicorandil ipproduċa effett ta' benefiċċju f'pazjenti evalwati b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (CHF), billi jiġi eżerċitat effett ta' rilaxx u tittejjeb il-funzjoni ta' ppompjar kardijaku.

It-tnaqqis fil-preload kien proporzjonalment aktar importanti minn dik l-afterload. L-effett fuq il-kapaċitanza tal-vini kien anqas milli bin-nitrati. Ġiet osservata pressjoni baxxa mal-waqfien, għalkemm biss wara l-ewwel għoti, kemm jekk kienet 40 jew 60 mg.

Madankollu, m'hemm ebda dejta dwar l-effikaċja ta' għoti orali ripetuti ta' nicorandil f'pazjenti b'klassijiet NYHA III-IV ta' insuffiċjenza kardijaka.

Hemm nuqqas ta' dejta klinika li tikkonċerna s-sigurtà tal-użu ta' nicorandil f'insuffiċjenza kardijaka NYHA III-IV. Għalhekk, is-CHMP talab lill-MAHs biex jinkludu dikjarazzjoni li tagħmel referenza li nicorandil għandu jintuża b'attenzjoni f'tali popolazzjoni.

Sezzjoni 4.5 – Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Nicorandil jista' jinduċi iperkalemija. Iperkalemija ma tantx isseħħ ta' spiss b'NSAIDs. Huwa aktar probabbli li sseħħ f'pazjenti b'fattori ta' riskju speċifiku bħal dawk li jirċievu supplimenti ta' potassju jew diuretici li ma jnixxux il-potassju.

Għalhekk, l-għoti fl-istess ta' nicorandil ma' NSAIDs jista' jżid ir-riskju ta' iperkalemija minhabba effett sinergistiku.

Nicorandil jista' jinduċi wkoll ulċeri, perforazzjoni u emorraġija gastrointestinali; għalhekk, l-għoti fl-istess hin ta' nicorandil ma' NSAIDs jista' jżid ir-riskju ta' ulċeri, perforazzjoni u emorraġija gastrointestinali minhabba effett sinergistiku. L-NSAIDs jistgħu jikkawżaw ħsara klinikament importanti tal-passaġġ gastrointestinali, iżidu l-inċidenza ta' fsada fil-passaġġ gastrointestinali ta' fuq u ta' perforazzjoni, għalkemm kumplikazzjonijiet serji u mewt huma relattivament infrekwenti. Dawn ġew assoċjati wkoll ma' ħsara fil-musrana ż-żgħira distali u l-kolon.

Għalhekk, is-CHMP irrakkomanda dikjarazzjoni dwar l-interazzjoni mal-NSAIDs għal din is-sezzjoni tal-SmPC, li tagħmel ukoll kontroreferenza għas-sezzjoni 4.4.

F'pazjenti li jirċievu fl-istess hin NSAIDs inkluż acetylsalicylic acid għal dożi kemm ta' prevenzjoni kardjovaskulari u anti-infjammatorji, hemm riskju akbar għal kumplikazzjonijiet severi bħal ulċeri, perforazzjoni u emorraġija gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4).

Hija rrakkomandata attenzjoni meta nicorandil jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jistgħu jżiedu l-livelli ta' potassju (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Is-CHMP irrakkomanda wkoll l-informazzjoni dwar in-nuqqas ta' interazzjoni farmakodinamika bejn nicorandil u acenocoumarol li għandha tiġi riflessa fl-SmPC b'kontroreferenza għas-sezzjoni 4.4 sabiex it-tabib issirlu referenza għar-riskju ta' ulċeri u fsada assoċjata.

Sezzjoni 5.1 - Proprietajiet farmakodinamiċi

Din is-sezzjoni tal-SmPC ġiet armonizzata biex tinkludi l-informazzjoni disponibbli rilevanti.

Il-mekkanizmu ta' azzjoni ta' nicorandil bħala ester ta' nicotinamide kienet iċċarata u l-formulazzjoni ġiet armonizzata.

Nicorandil huwa aġent vażodilatatur b'mekkaniżmu ta' azzjoni doppju, li jwassal għal rilassament tal-muskoli vaskulari toniċi lixxi kemm fil-parti venuża kif ukoll dik arterjali tal-arterji/vini. Għandu wkoll effett ta' ftuħ tal-kanal tal-potassju. Din l-attivazzjoni tal-kanali tal-potassju tinduċi iperpolarizzazzjoni tal-membrani taċ-ċelloli vaskulari b'effett rilassanti tal-muskoli arterjali, u b'hekk twassal għal twessigh arterjali u tnaqqis fl-afterload. Barra minn hekk, l-attivazzjoni tal-kanali tal-potassju twassal għal effetti ta' protezzjoni tal-qalb li jimitaw precondizzjonament iskemiku.

Minħabba l-komponent ta' nitrat tiegħu, nicorandil jirrilassa wkoll l-muskoli lixxi tal-vini, b'mod partikolari fis-sistema venuża permezz ta' żieda fil-guanosine monophosphate (GMP) ċikliku intraċellulari. Dan jirriżulta f'raggruppament miżjud fl-arterji/vini tal-kapaċitanza b'tnaqqis fil-preload.

Nicorandil intwera li jeżerċita effett dirett fuq l-arterji koronarji kemm fuq is-segment normali kif ukoll dak stenotiku, mingħajr ma jwassal għal fenomenu ta' diverżjoni. Barra minn hekk, it-tnaqqis tal-pressjoni diastolika aħħarija u t-tensjoni tal-ħitan tnaqqas il-komponent ekstravaskulari tar-reżistenza vaskulari. Fl-aħħar nett, dan jirriżulta f'titjib fil-bilanċ tal-ossiġenu fil-mijokardju u titjib fil-fluss tad-demem f'żoni post-stenotiċi tal-mijokardju.

Barra minn hekk, nicorandil wera attività spasmolitika kemm fi studji in vitro kif ukoll in vivo u jregġa' lura spażmu koronarju indott minn methacholine jew noradrenaline.

Nicorandil ma għandu ebda effett dirett fuq il-kontrattilità mijokardijaka.

Ir-riżultati tal-istudju IONA kienu mqassra billi ntużat l-istess formulazzjoni għaž-żewġ gruppi ta' prodotti. Fil-qosor, l-istudju IONA kien, studju randomizzat, double blind ikkontrollat bi placebo li twettaq fuq 5126 pazjent li għandhom aktar minn 45 sena b'anġina kronika stabbli, ikkurati b'terapiji standard kontra l-anġina u f'riskju għoli ta' avvenimenti kardjovaskulari ddefiniti minn infart mijokardijaku preċedenti, jew bypass grafting tal-arterja koronarja, jew mard tal-arterji koronarji ikkonfermat minn anġjografija, jew test pożittiv tal-eżerċizzju fis-sentejn ta' qabel. Barra minn hekk kienet preżenti xi waħda minn dawn: ipertrofija ventrikulari tax-xellug fuq l-ECG, frazzjoni ta' tfigh 'il barra tal-ventrikolu tax-xellug $\leq 45\%$, jew dimensjoni diastolika aħħarija ta' > 55 mm, ≥ 65 sena, dijabete, pressjoni għolja, mard vaskulari periferali, u mard ċerebrovaskulari.

Sezzjoni 5.2 - Tagħrif farmakokinetiku

Din is-sezzjoni tal-SmPC giet armonizzata biex tiċċara u tarmonizza l-informazzjoni disponibbli rilevanti.

Sezzjoni 5.3 – Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Din is-sezzjoni tal-SmPC giet armonizzata biex tinkludi l-informazzjoni disponibbli rilevanti. L-indeboliment tal-fertilità u l-embrijotossicità u t-tossicità waqt iż-żmien ta' qabel u wara l-ħlas ġew iċċarati.

Tikkettar

It-tikkettar gie rivedut matul din il-proċedura. Ma ġew introdotti l-ebda bidliet.

Fuljett ta' Tagħrif

Wara l-bidliet kollha fl-SmPC saru diversi emendi fil-Fuljett ta' Tagħrif (PL). Is-CHMP qabel dwar it-test finali tal-PL.

Raġunijiet għal varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Bħala konklużjoni, fuq il-bażi tal-valutazzjoni tal-proposti u r-risponsi tal-MAHs u wara d-diskussjonijiet tal-Kumitat, is-CHMP adotta settijiet armonizzati ta' dokumenti ta' informazzjoni dwar il-prodott ta' Ikorel u ismijiet assoċjati u Dancor u ismijiet assoċjati.

Billi

- il-kamp ta' applikazzjoni tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tal-karatteristiċi tas-sommarju tal-prodotti, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif;
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodotti, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif propost mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ġie evalwat fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata u d-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat;

is-CHMP kien tal-opinjoni li l-proporzjon tal-benefiċċju/riskju ta' Ikorel u ismijiet assoċjati u Dancor u ismijiet assoċjati huwa kkunsidrat bħala favorevoli. Is-CHMP adotta opinjoni pożittiva li tirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif kif stabbiliti fl-Anness III tal-opinjoni tas-CHMP għal Ikorel u ismijiet assoċjati u Dancor u ismijiet assoċjati (ara Anness I).