

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da  
Autorização de Introdução no Mercado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica de Ikorel e nomes associados e de Dancor e nomes associados (ver Anexo I)

O nicorandilo é um agente vasodilatador utilizado no tratamento da angina de peito. O nicorandilo proporciona um mecanismo de ação duplo que leva ao relaxamento do músculo liso vascular. Uma ativação da abertura dos canais de potássio assegura a vasodilatação arterial, reduzindo assim a pós-carga, enquanto o componente nitrato promove o relaxamento venoso e uma diminuição da pré-carga. O nicorandilo tem um efeito direto nas artérias coronárias sem provocar um fenómeno de «roubo coronário». A ação global melhora o fluxo de sangue para as regiões pós-estenóticas e o equilíbrio de oxigénio no miocárdio. Os medicamentos Ikorel e Dancor estão registados e são comercializados nos seguintes Estados-Membros da União Europeia (UE): Áustria, Dinamarca, França, Irlanda, Países Baixos, Portugal e Reino Unido. Estão também disponíveis na UE sob outros nomes comerciais: Adancor, Angicor e Nicorandil Zentiva. O nicorandilo foi sintetizado e desenvolvido pela Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. em 1975 como medicamento para induzir vasodilatação das coronárias.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros (EM) relativas à autorização do Ikorel e nomes associados e do Dancor e nomes associados, estes medicamentos foram incluídos na lista de medicamentos para harmonização do Resumo das Características do Medicamento (RCM), solicitada pelo Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso humano (CMDh). A Comissão Europeia notificou o secretariado da Agência Europeia de Medicamentos/Comité dos Medicamentos para Uso Humano (EMA/CHMP) de um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos (IM) autorizadas a nível nacional relativamente aos medicamentos supraindicados e, assim, harmonizá-las em toda a UE.

Foram realizadas reuniões entre a EMA e os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) antes do início do procedimento. O CHMP enviou uma lista de perguntas ao titular da AIM, indicando as secções dos RCM dos medicamentos onde existiam divergências. Diversas secções do Resumo das Características do Medicamento foram avaliadas e reformuladas. Segue-se um resumo dos principais pontos abordados tendo em vista a harmonização das diferentes secções do RCM.

### **Secção 4.1 - Indicações terapêuticas**

#### *i. Angina de peito*

O nicorandilo possui um duplo efeito farmacológico: a ativação dos canais de potássio retificadores de entrada sensíveis a ATP e (tal como a nitroglicerina) o aumento da produção de óxido nítrico. O resultado final é a redução da pré-carga e da pós-carga ventriculares.

A eficácia no programa clínico baseou-se na medição das taxas de ataque antiangina em provas de esforço. O principal critério objetivo de eficácia foi a capacidade de exercício expressa em termos de tempo até ao início da angina, a duração total do exercício e o tempo até à depressão de 1 mm do segmento ST. Além das propriedades antianginosas, pensa-se que o nicorandilo possui propriedades cardioprotetoras.

Vários estudos clínicos<sup>1,2,3,4</sup> efetuados em doentes com angina de peito mostraram que o tratamento com nicorandilo 10 e 20 mg duas vezes por dia prolonga o tempo até ao início da isquemia durante o exercício e a duração total do exercício.

---

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

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

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

A atividade anti-isquémica do nicorandilo parece ser comparável à do diltiazem, da nifedipina, dos nitratos e do propranolol.

A semivida de 6 a 8 horas permite uma dosagem de duas vezes por dia, e dosagens diárias totais entre 10 e 40 mg têm-se mostrado eficazes em doentes com angina crónica estável.

No geral, o nicorandilo apresenta uma eficácia moderada na melhoria da capacidade de exercício *versus* placebo e parece ser comparável a outras terapêuticas antianginosas.

As normas orientadoras atuais da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC - *European Society of Cardiology*) para a gestão da angina de peito estável<sup>5</sup> datadas de 2013 fornecem as seguintes recomendações para o uso de nicorandilo na terapêutica farmacológica para melhorar os sintomas e/ou reduzir a isquemia em doentes com angina estável:

- Em caso de intolerância ou eficácia reduzida a bloqueadores beta, tentar a monoterapia com bloqueadores dos canais de cálcio (BCC): utilizar nitratos de longa duração de ação, ou nicorandilo (Classe I, nível de evidência C).
- Se a monoterapia com BCC ou a terapêutica de associação (BCC com bloqueador beta) não for bem-sucedida, substituir o BCC por um nitrato de longa duração de ação ou nicorandilo. Ter cuidado para evitar a tolerância ao nitrato (Classe IIb, nível de evidência C).

Tendo em conta o exposto, o CHMP considerou que, para o tratamento da angina estável sintomática, o nicorandilo deverá ser considerado como tratamento de segunda linha. A indicação proposta deve ser revista como se segue:

*O <nome de fantasia> está indicado para o tratamento sintomático de doentes adultos com angina de peito estável que estão inadequadamente controlados ou que têm contraindicação ou intolerância às terapêuticas antianginosas de primeira linha (como bloqueadores beta e/ou antagonistas do cálcio).*

#### *ii. Prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com doença cardíaca coronária (DCC) estável*

A eficácia do nicorandilo no risco cardiovascular em doentes com angina estável baseia-se principalmente no estudo essencial IONA<sup>6</sup> e no estudo de apoio Nishimura<sup>7</sup> (2009), que incluíram um número demasiado pequeno de doentes para avaliar de forma adequada a eficácia em parâmetros finais de morbimortalidade. Outros estudos não incluíram doentes com angina estável e, como tal, não são relevantes para avaliar a sua eficácia no tratamento da angina.

O IONA é o único estudo que demonstra um efeito benéfico do nicorandilo associado à terapêutica antianginosa padrão na prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com angina estável. No entanto, o parâmetro de avaliação final primário é fraco, uma vez que inclui o critério de «redução de internamento», que é um critério subjetivo para a prevenção cardiovascular em doentes com doença cardíaca coronária (DCC) com angina. Além disso, o composto dos 3 critérios heterogêneos deste parâmetro de avaliação final primário - morte cardiovascular, enfarte do miocárdio (EM) e internamento - é impulsionado principalmente pela redução do internamento com significância marginal ( $p=0,014$ ). Além disso, o parâmetro de avaliação final secundário, o composto de morte cardiovascular e EM, não atinge significância estatística e, como tal, confirma a fraqueza e a irrelevância do parâmetro de avaliação final

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

primário. Além disso, este estudo é limitado pela população incluída que apresenta uma baixa revascularização.

O estudo IONA foi realizado numa altura em que o tratamento padrão para controlo do doente com DCC era diferente do atual em termos de revascularização, estratégias antianginosas etc., e não permite chegar a qualquer conclusão a respeito da prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com DCC com angina.

Os dados disponíveis sobre a prevenção cardiovascular podem sugerir um efeito favorável do nicorandilo na redução do risco cardiovascular, principalmente por uma redução de internamento. No entanto, fortes incertezas em relação a este efeito preventivo não permitem qualquer recomendação e não suportam uma tal indicação. Além disso, os acontecimentos adversos observados na experiência pós-introdução no mercado são superiores ao benefício marginal na prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com angina estável. Por conseguinte, o CHMP considera que esta indicação não é suportada devido à falta de dados adequados.

Embora o estudo IONA não forneça apoio adequado para uma indicação preventiva, a totalidade dos dados, incluindo o IONA, fornece um bom apoio para a nova indicação sintomática proposta acima.

Por conseguinte, o CHMP considerou que a indicação de prevenção cardiovascular deixou de ter qualquer fundamento.

#### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

A maioria dos estudos foi realizada utilizando 10 mg b.i.d. (duas vezes) e, em seguida, 20 mg b.i.d.. Desta forma, os parâmetros de avaliação final foram analisados para a posologia de 20 mg b.i.d..

Um estudo realizado por Meany et al.<sup>8</sup> (1989) em 46 doentes comparou o nicorandilo 10 mg b.i.d. e 20 mg b.i.d. com um placebo. Nesse estudo, o nicorandilo 10 mg b.i.d. foi tão eficaz como o 20 mg b.i.d. no aumento do tempo até ao início da angina e na redução do tempo até à depressão de ST de 1 mm. O nicorandilo 20 mg foi mais eficaz na redução da tensão arterial sistólica (TAS) em repouso e no aumento do esforço total de exercício (55% vs. 94%). Considerando o baixo número de doentes incluídos neste estudo, não foi possível chegar a qualquer conclusão a respeito da eficácia de 10 mg b.i.d. vs. 20 mg b.i.d..

No entanto, o risco significativo identificado de ulceração (gastrointestinal (GI), cutânea, das mucosas, genital e ocular) e de perfurações, fistulas e abscessos foi reconhecido e é monitorizado desde 1997. A maioria dos casos, além das ulcerações GI, foi notificada numa dose superior a 20 mg/dia. Existe um forte aumento de acontecimentos adversos, tais como ulceração GI, ulceração cutânea e hemorragia GI, observado com a dose de 40 mg por dia. O número de doentes tratados com nicorandilo por dosagem não está disponível; assim, desconhece-se se uma redução de dose permitiria uma redução das ulcerações sem perda de eficácia.

Para concluir, a dose de 20 mg b.i.d. parece aumentar o risco de ulceração e não garante uma utilização segura para um tratamento sintomático. Consequentemente, como nenhum dos estudos realizados demonstra eficácia em doses inferiores a 20 mg b.i.d., e como a toxicidade é dependente da dose e verifica-se com 20 mg b.i.d., a indicação deve ser restrita ao tratamento de segunda linha, conforme recomendado na secção 4.1, por motivos de segurança.

Este risco de ulcerações foi essencialmente estabelecido com base em relatórios de segurança recebidos em associação com o medicamento comercializado. O número de acontecimentos foi apresentado pelas diferentes doses diárias no Relatório Periódico de Segurança anterior para o nicorandilo (período de notificação de 1 de março de 2010 a 28 de fevereiro de 2013).

---

<sup>8</sup> Meany TB, Richardson P, Camm AJ, et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1989;63(21):66J-70J.

No contexto das ulcerações, o diagnóstico precoce de ulcerações e a suspensão do nicorandilo parecem ser as medidas mais adequadas, que levam a uma cura e a uma recuperação rápida. Com as informações atuais, o diagnóstico precoce e a identificação do tratamento com o nicorandilo como uma possível causa para o aparecimento da ulceração são a melhor forma de prevenir ulcerações mais graves e garantir a recuperação. A informação/educação para adquirir conhecimentos que possibilitem este diagnóstico é a melhor medida de minimização dos riscos identificada até ao momento.

A etapa de uma avaliação retrospectiva, como parte do plano de farmacovigilância, é um pré-requisito para uma compreensão profunda dos fatores que levam ao desenvolvimento de ulcerações.

Além de um estudo PASS, já está previsto pelos titulares das AIM a realização de um estudo retrospectivo com base numa coorte de doentes. Os objetivos são quantificar as taxas de ulceração em doentes tratados com o nicorandilo (incluindo, sem limitação, localizações gastrointestinais, cutâneas, oculares, mucosas ou anais; isoladamente ou em múltiplos locais), bem como a subsequente erosão, perfuração, hemorragia, formação de abcessos, fístulas e cicatrização retardada num contexto de ambiente real; juntamente com a identificação de subgrupos de alto risco, outros fatores de risco, e uma avaliação do efeito da dose e do tempo.

Os resultados deste PASS são aguardados para o 1.º trimestre de 2015. No contexto das ulcerações, o diagnóstico precoce de ulcerações e a suspensão do nicorandilo parecem ser as medidas mais adequadas, que levam a uma cura e a uma recuperação rápida.

De acordo com o plano de gestão dos riscos avaliado separadamente num procedimento de partilha de trabalho<sup>9</sup>, já está prevista para ser divulgada em todos os Estados-Membros uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC) a enfatizar o risco de ulceração. O CHMP considera que a DHPC também deve informar sobre as principais alterações à informação do medicamento na sequência deste procedimento de harmonização; tal deve ser decidido a nível nacional por cada autoridade competente, se considerado necessário. Por uma questão de consistência, os titulares das AIM deverão fornecer uma DHPC comum, se exigida pela autoridade nacional. Os titulares das AIM deverão avaliar o impacto desta DHPC depois de ser enviada.

O CHMP constatou que a dose diária em doentes asiáticos é inferior à definida em doentes europeus. Os planos de desenvolvimento europeus e asiáticos têm sido realizados de forma independente nas duas populações.

Conforme especificado na norma orientadora ICH atual relativamente a "Fatores étnicos na aceitabilidade dos dados clínicos estrangeiros", datada de 1998, a avaliação da farmacocinética e farmacodinâmica e a sua comparabilidade nos três grupos raciais mais relevantes para as regiões ICH (asiáticos, negros, caucasianos) é fundamental para o registo dos medicamentos nas regiões ICH.

Cinco (5) mg de nicorandilo b.i.d não demonstraram qualquer melhoria objetiva no desempenho do exercício, em comparação com o placebo. A superioridade estatisticamente significativa de uma única dose de 5 mg sobre o placebo não foi considerada como evidência relevante para a eficácia após doses repetidas, na medida em que era apenas uma administração aguda, e este não era o objetivo do estudo. Isto contrasta com o esquema de dosagem no Japão, onde 5 mg b.i.d. é a dose inicial recomendada.

No entanto, a dose de 5 mg, embora ativa em doentes japoneses, demonstrou induzir alterações hemodinâmicas modestas. Além disso, além de uma possível diferença na resposta entre os caucasianos e os japoneses (no que se refere ao peso), a maioria dos estudos com base nos quais a dose de 5 mg mg b.i.d. foi determinada foram protocolos abertos e sem controlo. Ademais, estudos japoneses concebidos em dupla ocultação, aleatorizados e controlados usaram doses individuais mais elevadas, ou seja, 10 ou 30 mg de nicorandilo.

---

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

Consequentemente, doses de 10 e 20 mg b.i.d. pareceram proporcionar o melhor compromisso entre eficácia e aceitabilidade clínica. Estas doses foram, por conseguinte, utilizadas em todos os grandes estudos controlados. Em geral, pode afirmar-se que o tratamento deve ser efetuado com a dose eficaz mais baixa.

Por conseguinte, a dose diária de 20 mg não pode ser generalizada. A dose diária em doentes asiáticos não pode ser extrapolada para os doentes europeus, o que é reconhecido pelo CHMP.

### **Populações especiais**

#### *Doentes com doença cardíaca coronária (DCC)*

Não é proposta qualquer recomendação para a prevenção de acontecimentos relacionados com a DCC, e a informação do medicamento foi adaptada em conformidade. A recomendação da dose para a prevenção de acontecimentos relacionados com a DCC em doentes com angina de peito estável foi eliminada do RCM.

#### *Doentes pediátricos*

De acordo com a norma orientadoras sobre RCM (datada de setembro de 2009), as informações disponíveis sobre doentes pediátricos devem ser resumidas através da utilização de algumas declarações padrão na secção 4.2. A frase seguinte foi recomendada em relação às populações pediátricas:

*O <nome de fantasia> não é recomendado em doentes pediátricos, dado que a sua segurança e eficácia não foram estabelecidas neste grupo de doentes.*

### **Modo de administração**

Esta secção foi clarificada, indicando que os comprimidos não devem ser removidos do blister até ao momento da toma (com referências cruzadas às secções 4.4 e 6.4), pois são sensíveis à humidade, e citando a ausência de efeito com a ingestão de alimentos.

### **Secção 4.3 – Contraindicações**

Não existiam discrepâncias maiores entre os textos existentes nos diferentes RCM. No entanto, foram aditadas a esta secção duas contra-indicações relacionadas com o risco de edema pulmonar agudo e hipovolemia.

### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

Inicialmente, o défice de glicose-6-fosfato-desidrogenase foi aditado como contra-indicação. No entanto, tal baseava-se em evidência limitada proveniente da literatura<sup>10</sup> (Ekanayaka, 2014).

O nicorandilo pode atuar em parte através da fração de nitrato, que parece ser o fator desencadeante da metemoglobinemia através de um processo de oxidação. No entanto, o CHMP considera que o nível do processo de oxidação pode não ser clinicamente relevante, visto que apenas um único caso de metemoglobinemia foi notificado com o uso do nicorandilo. Por conseguinte, não é considerada justificada uma contra-indicação, embora o CHMP solicite uma declaração de advertência. Esta deve refletir o facto de o nicorandilo dever ser utilizado com precaução em doentes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, na medida em que pode levar a metemoglobinemia, com base no mecanismo teórico de desencadeamento deste processo pelo metabolismo dos nitratos orgânicos, o que resulta na formação de nitritos.

---

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

Além disso, dois estudos hemodinâmicos (SG 002 e EMD 034) investigaram os efeitos hemodinâmicos de doses orais únicas de nicorandilo (40 mg, 60 mg, 80 mg), num total de 21 doentes farmacodinamicamente avaliáveis com insuficiência cardíaca grave (classe III e IV da NYHA). O estudo SG 002 foi um estudo sem ocultação e não controlado, e o estudo EMD 034 foi um estudo em dupla ocultação, aleatorizado e cruzado. Os resultados hemodinâmicos levaram à conclusão de que o nicorandilo gerou um efeito benéfico em doentes avaliados por insuficiência cardíaca congestiva (ICC), exercendo um efeito de descarga e melhorando a função da bomba cardíaca.

A redução na pré-carga foi proporcionalmente mais importante do que na pós-carga. O efeito na capacitância venosa foi menor do que com nitratos. Observou-se hipotensão postural, embora só após a primeira administração, fosse esta de 40 ou de 60 mg.

No entanto, não existem dados disponíveis sobre a eficácia da administração oral repetida do nicorandilo em doentes com insuficiência cardíaca de classes III-IV da NYHA.

Há uma falta de dados clínicos relativamente à segurança do uso do nicorandilo na insuficiência cardíaca III-IV da NYHA. Por conseguinte, o CHMP solicitou aos titulares das AIM que incluíssem uma declaração indicando que o nicorandilo deve ser utilizado com precaução nesta população.

#### **Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O nicorandilo pode induzir hipercalemia. A hipercalemia é pouco frequente com os AINE. É mais provável que ocorra em doentes com fatores de risco específicos, como aqueles que recebem suplementos de potássio ou diuréticos poupadores de potássio.

Por conseguinte, a administração simultânea do nicorandilo com AINE pode aumentar o risco de hipercalemia, devido a um efeito sinérgico.

O nicorandilo pode também induzir ulceração, perfuração e hemorragia gastrointestinais; por conseguinte, a administração simultânea do nicorandilo com AINE pode aumentar o risco de ulceração, perfuração e hemorragia gastrointestinais, devido a um efeito sinérgico. Os AINE podem causar lesões clinicamente importantes no trato gastrointestinal, aumentando a incidência de hemorragias no trato gastrointestinal superior e de perfuração, embora complicações graves e morte sejam relativamente pouco frequentes. Foram também associados a lesões no intestino delgado e no cólon distais.

Por conseguinte, o CHMP recomendou uma declaração sobre a interação com os AINE para esta secção do RCM, fazendo também uma referência cruzada à secção 4.4.

*Em doentes a receberem AINE concomitantemente, incluindo ácido acetilsalicílico, em dosagens utilizadas tanto para a prevenção cardiovascular como para um anti-inflamatório, existe um risco aumentado de complicações graves, como ulceração, perfuração e hemorragia gastrointestinais (ver secção 4.4).*

*Aconselha-se precaução quando o nicorandilo é utilizado em associação com outros medicamentos suscetíveis de aumentar os níveis de potássio (ver secções 4.4 e 4.8).*

O CHMP recomendou também que a informação sobre a ausência de interação farmacodinâmica entre o nicorandilo e acenocumarol se refletisse no RCM, com uma referência cruzada à secção 4.4, de modo a alertar o médico para o risco de ulcerações e hemorragias associadas.

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

Esta secção do RCM foi harmonizada para incluir as informações relevantes disponíveis.

O mecanismo de ação do nicorandilo como um éster de nicotinamida foi clarificado e o texto harmonizado.

O nicorandilo é um agente vasodilatador com um duplo mecanismo de ação, o que leva ao relaxamento dos músculos lisos vasculares tónicos na parte venosa e arterial dos vasos. Possui um efeito de abertura dos canais de potássio. Esta ativação dos canais de potássio induz a hiperpolarização da membrana celular vascular com um efeito relaxante muscular arterial, conduzindo assim a dilatação arterial e redução pós-carga. Além disso, a ativação do canal de potássio provoca efeitos cardioprotetores semelhantes ao pré-condicionamento isquémico.

Devido à fração nitrato, o nicorandilo também relaxa o músculo liso vascular, particularmente no sistema venoso, através de um aumento de monofosfato de guanosina (GMP) cíclico intracelular. Isto resulta num aumento do agrupamento de vasos de capacitância, com uma diminuição na pré-carga.

Demonstrou-se que o nicorandilo exerce um efeito direto nas artérias coronárias, em segmentos tanto normais como estenóticos, sem levar a um fenómeno de roubo coronário. Além disso, a redução da tensão diastólica final e da tensão das paredes diminui o componente extravascular de resistência vascular. Em última análise, isto resulta numa melhoria no equilíbrio de oxigénio no miocárdio e no fluxo sanguíneo nas áreas pós-estenóticas do miocárdio.

Além disso, o nicorandilo exibiu uma atividade espasmolítica em estudos tanto *in vitro* como *in vivo*, além de inverter o espasmo coronário induzido por metacolina ou noradrenalina.

O nicorandilo não tem efeito direto na contratilidade miocárdica.

Os resultados do estudo IONA foram resumidos de acordo com a mesma redação para ambos os grupos de medicamentos. Em suma, o estudo IONA foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo realizado em 5126 doentes com idade superior a 45 anos, com angina crónica estável, tratados com terapêuticas antianginosas padrão e com alto risco de acontecimentos cardiovasculares, definidos por enfarte do miocárdio prévio, cirurgia de derivação (*bypass*) das artérias coronárias ou doença arterial coronária confirmada por angiografia, ou prova de esforço positiva nos dois anos anteriores. Além disso, uma das seguintes condições estava também presente: hipertrofia ventricular esquerda no ECG, fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 45\%$  ou uma dimensão diastólica final  $> 55$  mm, idade  $\geq 65$ , diabetes, hipertensão, doença vascular periférica ou doença cerebrovascular.

### **Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas**

Esta secção do RCM foi harmonizada para incluir as informações relevantes disponíveis.

### **Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica**

Esta secção do RCM foi harmonizada para incluir as informações relevantes disponíveis. A diminuição da fertilidade, a embriotoxicidade e a toxicidade perinatal e pós-natal foram clarificadas.

### **Rotulagem**

A rotulagem foi revista durante este procedimento. Não foram introduzidas alterações.

### **Folheto Informativo**

Na sequência de todas as alterações introduzidas no RCM, o Folheto Informativo (FI) foi também alterado. O CHMP adotou a redação final do Folheto Informativo.



### ***Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado***

Em conclusão, com base na avaliação das propostas e das respostas dos titulares das AIM, bem como nas discussões em sede do Comité, o CHMP adotou conjuntos harmonizados de documentos relativos à Informação do Medicamento do Ikorel e nomes associados e do Dancor e nomes associados.

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP concluiu que a relação risco-benefício do Ikorel e nomes associados e do Dancor e nomes associados é considerada favorável. O CHMP emitiu um parecer positivo recomendando a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III do parecer do CHMP relativamente ao Ikorel e nomes associados e ao Dancor e nomes associados (ver Anexo I).