

Anexa II

Concluzii științifice și motivele modificării termenilor autorizației de introducere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Ikorel și denumirile asociate și pentru Dancor și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Nicorandilul este un vasodilatator utilizat pentru tratarea anginei pectorale. Nicorandilul prezintă un mecanism de acțiune dublu care duce la relaxarea mușchiului neted vascular. O acțiune de deschidere a canalelor de potasiu determină vasodilatația arterială, reducând astfel postsarcinacardiace, în timp ce componenta nitrat determină relaxarea venelor și scăderea presarciniicardiace. Nicorandilul are un efect direct asupra arterelor coronare, fără a determina apariția fenomenului de furt coronarian. În ansamblu, acțiunea îmbunătățește fluxul sangvin către zonele poststenotice și restabilește echilibrul între nevoile de oxigen ale miocardului. Medicamentele Ikorel și Dancor sunt înregistrate și comercializate în următoarele state membre ale UE: Austria, Danemarca, Franța, Irlanda, Țările de Jos, Portugalia și Regatul Unit. Acestea sunt disponibile în UE și sub alte denumiri comerciale: Adancor, Angicor și Nicorandil Zentiva. Nicorandilul a fost sintetizat și dezvoltat de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd în 1975 ca medicament pentru producerea vasodilatației coronariene.

Din cauza deciziilor naționale divergente care au fost adoptate de statele membre în legătură cu autorizarea Ikorel și denumirile asociate și Dancor și denumirile asociate, aceste produse au fost incluse în lista produselor pentru armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), solicitată de Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMDh). Comisia Europeană a transmis secretariatului Agenției Europene pentru Medicamente/Comitetului pentru medicamente de uz uman (EMA/CHMP) o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea soluționării divergențelor dintre informațiile referitoare la produs autorizat pe plan național pentru produsele menționate mai sus și, prin urmare, a armonizării lor pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

Au avut loc reuniuni premergătoare procedurii de sesizare între EMA și titularii autorizațiilor de introducere pe piață. CHMP a formulat o listă de întrebări pentru titularul autorizației de introducere pe piață, semnalând punctele divergente din rezumatele caracteristicilor produselor. Au fost analizate și reformulate mai multe puncte din rezumatul caracteristicilor produsului. În continuare, sunt prezentate pe scurt principalele aspecte discutate referitoare la armonizarea diferitelor puncte din RCP.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

i. Angină pectorală

Nicorandilul are două efecte farmacologice: activarea canalelor de potasiu rectificatoare spre interior sensibile la ATP și (în mod asemănător nitroglicerinei) creșterea producției de oxid nitric. Efectul net constă în reducerea preîncărcării și postîncărcării ventriculare.

Eficacitatea în programul clinic s-a bazat pe măsurarea frecvenței atacurilor la testele de efort sub tratament antianginos. Criteriul obiectiv principal al eficacității a fost capacitatea de efort fizic raportată în funcție de timpul până la debutul episodului de angină pectorală, durata totală a efortului și timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST. Pe lângă proprietățile antianginoase, se consideră că nicorandilul are și proprietăți cardioprotectoare.

Mai multe studii clinice^{1,2,3,4} la pacienți cu angină pectorală au demonstrat că tratamentul cu nicorandil în doze de 10 și 20 mg de două ori pe zi prelungeste timpul până la debutul ischemiei în timpul efortului și durata totală a efortului.

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.

Activitatea antiischemică a nicorandilului pare a fi comparabilă cu cea a diltiazemului, nifedipinei, nitraților și propranololului.

Timpul de înjumătățire de 6 până la 8 ore permite dozarea de două ori pe zi, iar dozele zilnice totale cuprinse între 10 și 40 mg au fost eficiente la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă.

În general, nicorandilul prezintă o eficacitate moderată în îmbunătățirea capacității de efort față de placebo și pare a fi comparabil cu alte terapii antianginoase.

Ghidurile actuale ale Societății europene de cardiologie (ESC) pentru abordarea clinică a anginei pectorale stabile⁵ din 2013 oferă următoarele recomandări pentru utilizarea nicorandilului în terapia farmacologică pentru ameliorarea simptomelor și/sau reducerea ischemiei la pacienții cu angină pectorală stabilă:

- În cazul intoleranței la beta-blocante sau al eficacității scăzute a monoterapiei cu blocante ale canalelor de calciu (BCC): se utilizează nitrați cu acțiune de lungă durată sau nicorandil (clasa I, nivel de evidență C).
- Dacă monoterapia cu BCC sau terapia combinată (BCC în asociere cu beta-blocant) este ineficientă, se înlocuiește BCC cu un nitrat cu acțiune de lungă durată sau nicorandil. Este necesară atenție pentru a se evita toleranța la nitrați (clasa IIb, nivel de evidență C).

Ținând cont de cele de mai sus, CHMP a fost de părere că, pentru tratamentul anginei pectorale stabile simptomatice, nicorandilul trebuie avut în vedere ca tratament de linia a doua. Indicația propusă trebuie revizuită după cum urmează:

<Nume inventat> este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care nu sunt controlați în mod adecvat sau cărora le sunt contraindicate sau care prezintă intoleranță la terapiile de primă intenție împotriva anginei pectorale (cum ar fi beta-blocante și/sau antagoniști de calciu).

ii. Prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană stabilă

Eficacitatea nicorandilului asupra riscului cardiovascular la pacienții cu angină pectorală stabilă se bazează, în principal, pe studiul pivot IONA⁶ și pe studiul de susținere Nishimura⁷ (2009), care au cuprins un număr prea mic de pacienți pentru a evalua în mod adecvat eficacitatea criteriilor finale de evaluare morbiditate-mortalitate. Alte studii nu au cuprins pacienți cu angină pectorală stabilă și, prin urmare, nu sunt relevante pentru a evalua eficacitatea medicamentului pentru tratamentul anginei pectorale.

IONA este singurul studiu care a demonstrat un efect benefic al nicorandilului asociat cu terapia antianginoasă standard în prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu angină pectorală stabilă. Cu toate acestea, criteriul final primar de evaluare este slab, întrucât include criteriul „reducerea spitalizării” care este un criteriu subiectiv pentru prevenirea afecțiunilor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană asociată cu angină pectorală. În plus, asocierea de 3 criterii eterogene ale acestui criteriu final primar de evaluare, deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic și spitalizare, este determinată, în principal, de reducerea spitalizării cu nivelul de

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

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

semnificație marginal ($p=0,014$). În plus, criteriul compus final de evaluare secundar, deces de cauză cardiovasculară și infarct miocardic, nu atinge semnificația

statistică și, prin urmare, confirmă slăbiciunea și lipsa de relevanță a criteriului final primar de evaluare. În plus, acest studiu este limitat de populația participantă cu revascularizare scăzută.

Studiul IONA a fost realizat pe vremea când standardul de îngrijire pentru tratarea pacienților cu boală coronariană era diferit de cel actual în ceea ce privește revascularizarea, strategiile antianginoase etc. și nu permite formularea unei concluzii cu privire la prevenirea evenimentelor cardiovasculare pentru pacienții cu boală coronariană asociată cu angină pectorală.

Datele disponibile privind prevenirea afecțiunilor cardiovasculare pot sugera un efect favorabil al nicorandilului în reducerea riscului cardiovascular, în special printr-o reducere a spitalizării. Cu toate acestea, incertitudinile importante privind acest efect de prevenire nu permit emiterea vreunei recomandări și nu pot susține această indicație. În plus, evenimentele adverse observate în cadrul experienței ulterioare introducerii pe piață depășesc beneficiul marginal în prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu angină pectorală stabilă. Prin urmare, CHMP a considerat că această indicație nu este susținută din cauza lipsei de date adecvate.

Cu toate că studiul IONA nu oferă o susținere adecvată pentru indicația prevenire, totalitatea datelor, inclusiv cele din studiul IONA, oferă o bună susținere pentru noua indicație simptomatică propusă mai sus.

Prin urmare, CHMP a considerat că indicația prevenirea afecțiunilor cardiovasculare nu mai este susținută.

Sectiunea 4.2 – Doze și mod de administrare

Cele mai multe studii au fost realizate folosind 10 mg de două ori pe zi, iar apoi 20 mg de două ori pe zi. Astfel, criteriile finale de evaluare au fost analizate pentru doza de 20 mg de două ori pe zi.

Unul dintre studii, realizat de Meany și colegii⁸ (1989), pe 46 de pacienți, a comparat dozele de nicorandil de 10 mg de două ori pe zi și de 20 mg de două ori pe zi cu placebo. În studiul respectiv, doza de nicorandil de 10 mg de două ori pe zi a fost la fel de eficace ca doza de 20 mg de două ori pe zi în creșterea perioadei până la debutul episodului de angină pectorală și în reducerea timpului până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST. Nicorandil 20 mg a fost mai eficace în reducerea tensiunii arteriale sistolice de repaus și în creșterea capacității totale de efort (55 % față de 94 %). Având în vedere numărul redus de pacienți participanți la acest studiu, nu a putut fi formulată o concluzie privind eficacitatea dozei de 10 mg de două ori pe zi față de doza de 20 mg de două ori pe zi.

Totuși, riscul important identificat de ulcerații (gastrointestinale, cutanate, ale mucoaselor, genitale și oculare) și de perforații, fistulă și abces a fost recunoscut și monitorizat din 1997. Se pare că cele mai multe cazuri, pe lângă ulcerațiile gastrointestinale, au fost raportate la o doză mai mare de 20 mg/zi. Există o creștere importantă a evenimentelor adverse, cum ar fi ulcerații gastrointestinale, ulcerații cutanate, hemoragie gastrointestinală, care apar la doza de 40 mg pe zi. Numărul de pacienți tratați cu nicorandil în funcție de doză nu este disponibil; prin urmare, nu se cunoaște dacă o reducere a dozei ar face posibilă o reducere a ulcerației fără pierderea eficacității.

În concluzie, se pare că doza de 20 mg de două ori pe zi crește riscul de ulcerație și nu garantează utilizarea în siguranță pentru un tratament simptomatic. În consecință, întrucât niciunul dintre studiile realizate nu a demonstrat eficacitatea la doze mai mici de 20 mg de două ori pe zi și deoarece toxicitatea este dependentă de doză și apare la doza de 20 mg de două ori pe zi, din

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.

motive de siguranță, indicația trebuie restrânsă la tratamentul de linia a doua în conformitate cu recomandarea de la punctul 4.1.

Riscul de ulceratii a fost stabilit în principal pe baza rapoartelor de siguranță primite în legătură cu produsul comercializat. Numărul evenimentelor a fost prezentat în funcție de diferitele doze zilnice în Raportul periodic actualizat privind siguranța anterior pentru nicorandil (perioada de raportare 1 martie 2010-28 februarie 2013).

În contextul ulceratiilor, diagnosticarea timpurie a ulceratiilor și întreruperea tratamentului cu nicorandil par să fie măsura cea mai adecvată care duce la vindecare și la recuperarea rapidă. La nivelul cunoștințelor actuale, diagnosticarea timpurie și identificarea tratamentului cu nicorandil drept cauză posibilă de apariție a ulceratiei reprezintă cel mai bun mod de prevenire a unor ulceratii mai severe și de asigurare a recuperării. Informarea/educarea pentru obținerea de cunoștințe care să permită această diagnosticare reprezintă cea mai bună măsură de reducere la minimum a riscurilor identificată până în prezent.

Etapa unei evaluări retrospective ca parte a planului de farmacovigilență este o condiție necesară pentru o înțelegere aprofundată a factorilor care duc la apariția ulceratiilor.

Pe lângă un studiu de siguranță în perioada postautorizare, titularii autorizațiilor de introducere pe piață au planificat deja un studiu retrospectiv bazat pe o cohortă de pacienți. Obiectivele acestuia constau în cuantificarea frecvenței ulceratiilor la pacienții tratați cu nicorandil (inclusiv, dar fără a se limita la siturile gastrointestinal, cutanat, ocular, al mucoasei, anal; într-o singură locație sau în mai multe), precum și a producerii ulterioare de eroziuni, perforații, hemoragii, abcese, fistule și întârzieri în vindecarea plăgilor în condiții reale, împreună cu identificarea subgrupurilor de mare risc, a altor factori de risc și a evaluării efectului dozei și duratei.

Rezultatele acestui studiu de siguranță în perioada postautorizare sunt așteptate în T1 2015. Între timp, CHMP a recunoscut că, în contextul ulceratiilor, diagnosticarea timpurie a ulceratiilor și întreruperea tratamentului cu nicorandil par să fie cea mai adecvată măsură care duce la vindecare și la recuperarea rapidă.

În conformitate cu planul de management al riscurilor, evaluat separat în cadrul unei proceduri de repartizare a sarcinilor⁹, a fost deja planificată difuzarea, în toate statele membre, a unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății care să evidențieze riscul de ulceratie. CHMP consideră că această comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să informeze, de asemenea, cu privire la principalele modificări ale informațiilor referitoare la produs ca urmare a rezultatului acestei proceduri de armonizare; acest lucru trebuie hotărât la nivel național de către fiecare autoritate competentă, în cazul în care se consideră necesar. Pentru consecvență, titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să furnizeze o comunicare directă comună către profesioniștii din domeniul sănătății, dacă autoritatea națională solicită acest lucru. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să evalueze impactul acestei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății după transmiterea sa.

CHMP a remarcat că doza zilnică la pacienții asiatici este sub cea definită pentru pacienții europeni. Planurile de dezvoltare european și asiatic au fost realizate independent la cele două populații diferite.

Astfel cum este menționat în ghidul ICH actual privind „Factorii etnici în acceptabilitatea datelor clinice străine (Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data)” din 1998, evaluarea farmacocineticii și farmacodinamicii și comparabilitatea acestora la nivelul celor mai relevante trei grupuri rasiale majore pentru regiunile ICH (asiatic, negru, caucazian) sunt esențiale pentru înregistrarea medicamentelor în regiunile ICH.

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

Utilizarea a cinci (5) mg nicorandil de două ori pe zi nu a reușit să demonstreze nicio îmbunătățire obiectivă a capacității de efort în comparație cu placebo. Superioritatea semnificativă din punct de vedere statistic a unei doze unice de 5 mg față de placebo nu a fost considerată ca fiind o dovadă relevantă pentru eficacitatea după administrarea repetată, întrucât a fost doar o administrare în doză unică, iar obiectivul studiului nu a fost acesta. Aceasta este în contrast cu schema de tratament din Japonia, unde doza de 5 mg de două ori pe zi este doza inițială recomandată.

Totuși, doza de 5 mg, deși este activă la pacienții japonezi, a demonstrat că induce modificări hemodinamice modeste. În plus, pe lângă diferența posibilă în răspuns între caucazieni și japonezi (în ceea ce privește greutatea), cele mai multe studii în baza cărora a fost determinată doza de 5 mg de două ori pe zi au fost protocoale deschise, necontrolate. De asemenea, studiile japoneze cu proiect dublu orb, randomizat, controlat au utilizat doze unice mai mari, și anume 10 sau 30 mg nicorandil.

În consecință, dozele de 10 și 20 mg de două ori pe zi au părut să ofere cel mai bun compromis între eficacitate și acceptabilitate clinică. Prin urmare, aceste doze au fost utilizate în toate studiile controlate importante. În general, se poate afirma că tratamentul trebuie realizat cu cea mai mică doză eficientă.

Prin urmare, doza zilnică de 20 mg nu a putut fi generalizată. Doza zilnică la pacienții asiatici nu poate fi extrapolată la pacienții europeni; acest fapt este confirmat de CHMP.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu boală coronariană

Nu a fost propusă nicio recomandare privind doza pentru prevenirea evenimentelor de boală coronariană, iar informațiile referitoare la produs au fost adaptate în mod corespunzător. Recomandarea privind doza pentru prevenirea evenimentelor de boală coronariană la pacienții cu angină pectorală stabilă a fost eliminată din RCP.

Copii și adolescenți

În conformitate cu Ghidul privind RCP (din septembrie 2009), informațiile disponibile cu privire la copii și adolescenți trebuie prezentate pe scurt la punctul 4.2 folosind o serie de formulări standard. Pentru copii și adolescenți a fost recomandată următoarea frază:

<Nume inventat> este contraindicat la copii și adolescenți întrucât siguranța și eficacitatea acestuia nu au fost stabilite la acest grup de pacienți.

Mod de administrare

Acest punct a fost clarificat prin indicarea faptului că nu trebuie scoase comprimatele din blister până când nu sunt luate (cu trimiteri la punctele 4.4 și 6.4), întrucât acestea sunt afectate de umiditate, și menționarea lipsei de efect în asociere cu consumul de alimente.

Punctul 4.3 – Contraindicații

Nu au existat diferențe majore între formulările existente în diferitele RCP-uri. Totuși, la acest punct au fost adăugate două contraindicații în legătură cu riscul de edem pulmonar acut și de hipovolemie.

Punctul 4.4 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

A fost adăugată drept contraindicație lipsa inițială a glucozo-6-fosfat dehidrogenazei. Totuși, aceasta s-a bazat doar pe dovezi limitate din literatura de specialitate¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Nicorandilul poate acționa parțial prin intermediul grupării nitrat, care pare a fi declanșatorul methemoglobinemiei prin intermediul unui proces de oxidare. Totuși, CHMP consideră că este posibil ca nivelul procesului de oxidare să nu fie relevant din punct de vedere clinic, întrucât nu a fost raportat decât un singur caz de methemoglobinemie în asociere cu utilizarea de nicorandil. Prin urmare, nu se consideră justificată o contraindicație, însă CHMP a solicitat introducerea unei fraze de avertisment. Aceasta trebuie să reflecte faptul că nicorandilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază întrucât, pe baza mecanismului teoretic de declanșare a acestui proces – prin metabolizarea nitraților organici rezultați la formarea nitriților – poate duce la methemoglobinemie.

În plus, două studii hemodinamice (SG 002 și EMD 034) au studiat efectele hemodinamice ale dozelor orale unice de nicorandil (40 mg, 60 mg, 80 mg) la un total de 21 de pacienți cu insuficiență cardiacă severă evaluabili din punct de vedere farmacodinamic (clasa III și IV NYHA). Studiul SG 002 a fost un studiu deschis, necontrolat, iar studiul EMD 034 a fost un studiu dublu-orb, randomizat, de tip încrucișat. Rezultatele hemodinamice au dus la concluzia că nicorandilul a produs un efect benefic la pacienții evaluați cu insuficiență cardiacă congestivă, prin exercitarea unui efect de descărcare și de îmbunătățire a funcției de pompă a inimii.

Scăderea presarcinii cardiace a fost proporțional mai importantă decât cea a postsarcinii cardiace. Efectul asupra capacității venoase a fost mai redus decât în asociere cu nitrații. A fost observată hipotensiune arterială posturală, cu toate că numai după prima administrare, dacă doza a fost de 40 sau 60 mg.

Totuși, nu sunt disponibile date privind eficacitatea administrării orale repetate de nicorandil la pacienții cu insuficiență cardiacă din clasele III-IV NYHA.

Lipsește datele clinice privind siguranța utilizării nicorandilului în insuficiența cardiacă clasele III-IV NYHA. Prin urmare, CHMP a solicitat titularilor autorizațiilor de introducere pe piață să includă o precizare prin care să menționeze că nicorandilul trebuie utilizat cu precauție la această populație.

Punctul 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nicorandilul poate induce hiperkaliemie. Hiperkaliemia apare rareori în asociere cu AINS. Aceasta este mai probabil să apară la pacienții cu factori de risc specifici, cum ar fi cei cărora li se administrează suplimente de potasiu sau diuretice hiperkaliemiante.

Prin urmare, administrarea simultană a nicorandilului cu AINS poate crește riscul de hiperkaliemie din cauza unui efect sinergic.

De asemenea, nicorandilul poate induce ulcerăție, perforație și hemoragie gastrointestinală; prin urmare, administrarea simultană a nicorandilului cu AINS poate crește riscul de ulcerăție, perforație și hemoragie gastrointestinală, din cauza unui efect sinergic. AINS pot cauza leziuni importante din punct de vedere clinic ale tractului gastrointestinal, crescând incidența hemoragiilor și a perforațiilor în tractul gastrointestinal superior, deși complicațiile grave și decesul sunt relativ rare. De asemenea, acestea au fost asociate cu leziuni la nivelul părții distale a intestinului subțire și al colonului.

Prin urmare, CHMP a recomandat introducerea unei mențiuni privind interacțiunea cu AINS la acest punct din RCP, care să facă, de asemenea, o trimitere la punctul 4.4.

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

La pacienții cărora li se administrează concomitent AINS, inclusiv acid acetilsalicilic, atât pentru prevenirea afecțiunilor cardiovasculare, cât și în doze antiinflamatorii, există un risc crescut de complicații severe, cum ar fi ulcerări, perforații și hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Se recomandă precauție atunci când nicorandilul este utilizat în asociere cu alte medicamente care pot crește nivelurile de potasiu (vezi pct. 4.4 și 4.8).

De asemenea, CHMP a recomandat ca informațiile privind lipsa interacțiunii farmacodinamice între nicorandil și acenocumarol să fie reflectate în RCP împreună cu o trimitere la punctul 4.4 pentru a aviza medicul cu privire la riscul de ulcerări și hemoragie asociat acestuia.

Punctul 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

Acest punct din RCP a fost armonizat pentru a include informațiile relevante disponibile.

Mecanismul de acțiune al nicorandilului ca ester al nicotinamidei a fost clarificat, iar formularea a fost armonizată.

Nicorandilul este un vasodilatator cu un mecanism de acțiune dublu, care duce la relaxarea mușchilor netezi vasculari atât în vasele venoase, cât și în cele arteriale. Acesta are un efect de deschidere a canalelor de potasiu. Această activare a canalelor de potasiu induce hiperpolarizarea membranei celulelor vasculare cu un efect de relaxare asupra mușchiului arterial, ducând astfel la dilatarea arterială și la reducerea postsarcinii cardiace. În plus, activarea canalelor de potasiu determină efecte cardioprotectoare care imită preconditionarea ischemică.

Datorită grupării nitrat, nicorandilul relaxează și mușchiul neted vascular, în special cel din sistemul venos, prin intermediul unei creșteri a nivelului intracelular de guanozin monofosfat ciclic (GMP). Aceasta are drept rezultat o creștere a capacității vaselor, asociată cu o scădere a presarcinii cardiace.

S-a dovedit că nicorandilul exercită un efect direct asupra arterelor coronare, atât în segmentele normale, cât și în cele stenotice, fără a determina apariția fenomenului de furt coronarian. În plus, scăderea tensiunii arteriale diastolice finale și reducerea tensiunii în pereți scade componenta extravasculară a rezistenței vasculare. În final, aceasta rezultă într-o îmbunătățire a echilibrului între nevoile de oxigen ale miocardului și îmbunătățește fluxul sangvin către zonele poststenotice ale miocardului.

În plus, nicorandilul a demonstrat o activitate spasmolitică atât în studiile *in vitro*, cât și în cele *in vivo* și antagonizează spasmul coronarian indus de metacolină sau noradrenalină.

Nicorandilul nu are un efect direct asupra contractilității miocardice.

Rezultatele studiului IONA au fost rezumate folosindu-se aceeași formulare pentru ambele grupe de produse. Pe scurt, studiul IONA a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, realizat la 5 126 de pacienți cu vârsta mai mare de 45 de ani cu angină pectorală cronică stabilă, tratați cu terapii antianginoase standard și care prezentau risc crescut de evenimente cardiovasculare, definite ca infarct miocardic anterior, bypass arterial coronarian cu implant, boală coronariană confirmată prin angiografie sau un test de efort pozitiv în ultimii doi ani. În plus, era aplicabilă și una dintre următoarele: hipertrofie ventriculară stângă la ECG, fracție de ejeție ventriculară stângă $\leq 45\%$ sau o dimensiune diastolică finală > 55 mm, vârsta ≥ 65 , diabet, hipertensiune arterială, boală vasculară periferică sau boală cerebrovasculară.

Punctul 5.2 - Proprietăți farmacocinetice

Acest punct din RCP a fost armonizat pentru a clarifica și a armoniza informațiile relevante disponibile.

Punctul 5.3 – Date preclinice de siguranță

Acest punct din RCP a fost armonizat pentru a include informațiile relevante disponibile. Au fost clarificate afectarea fertilității, embriotoxicitatea și toxicitatea perinatală și postnatală.

Etichetarea

Etichetarea a fost evaluată în cursul acestei proceduri. Nu au fost introduse modificări.

Prospectul

Ca urmare a tuturor modificărilor din RCP, au fost efectuate o serie de modificări în prospect. Formularea finală a prospectului a fost convenită de CHMP.

Motive pentru modificarea termenilor pentru autorizațiile de introducere pe piață

În concluzie, pe baza evaluării propunerilor și răspunsurilor prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață și în urma dezbaterilor comitetului, CHMP a adoptat seturi de documente armonizate privind informațiile referitoare la produs pentru Ikorel și denumirile asociate și pentru Dancor și denumirile asociate.

Întrucât:

- obiectul sesizării constă în armonizarea rezumatelor caracteristicilor produselor, etichetării și prospectului;
- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de titularii autorizațiilor de introducere pe piață au fost evaluate pe baza documentației transmise și a dezbaterilor științifice din cadrul comitetului;

CHMP a fost de părere că raportul beneficiu-risc pentru Ikorel și denumirile asociate și pentru Dancor și denumirile asociate este considerat favorabil. CHMP a adoptat un aviz pozitiv, prin care recomanda modificarea termenilor autorizațiilor de introducere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III, pentru Ikorel și denumirile asociate și pentru Dancor și denumirile asociate (vezi Anexa I).