

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh**

## Vedecké závery

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Ikorel a súvisiace názvy a lieku Dancor a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Nikorandil je vazodilatačný liek, ktorý sa používa na liečbu angíny. Nikorandil má duálny účinok, ktorý vedie k uvoľneniu hladkých svalov v cievach. Aktivácia otvorenia draslíkoveho kanála zabezpečuje vazodilatáciu tepien, čím sa znížia sťahy srdcových svalových vlákien, zatiaľ čo nitrátová zložka podporuje uvoľnenie žíl a zníženie predpätia. Nikorandil pôsobí priamo na srdcové tepny bez syndrómu kradnutia. Celkový účinok zlepšuje prietok krvi do poststenotických oblastí a kyslíkovú rovnováhu v myokarde. Lieky Ikorel a Dancor sú registrované a uvedené na trh v týchto členských štátoch EÚ: Rakúsko, Dánsko, Francúzsko, Írsko, Holandsko, Portugalsko a Spojené kráľovstvo. Tieto lieky sú v EÚ dostupné aj pod inými obchodnými názvami: Adancor, Angicor a Nicorandil Zentiva. Nikorandil bol syntetizovaný a vyvinutý v roku 1975 spoločnosťou Chugai Pharmaceutical Co., Ltd ako liek na koronárnu vazodilatáciu.

Vzhľadom na odlišné vnútroštátne rozhodnutia, ktoré členské štáty uskutočnili v súvislosti s povolením lieku Ikorel a súvisiace názvy a Dancor a súvisiace názvy, tieto lieky boli zaradené do zoznamu liekov na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, o ktorú požiadala koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy - humánne lieky (CMDh). Európska komisia informovala sekretariát Výboru pre lieky na humánne použitie Európskej agentúry pre lieky (EMA/CHMP) o oficiálnom postúpení veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES, aby sa vyriešili odlišnosti medzi vnútroštátne schválenými informáciami o lieku pre uvedené lieky a aby sa harmonizovali v celej EÚ.

Pred postúpením veci sa uskutočnilo zasadnutie agentúry EMA a držiteľov povolenia na uvedenie na trh. Výbor CHMP zaslal držiteľovi povolenia na uvedenie na trh zoznam otázok, pričom poukázal na časti súhrnu charakteristických vlastností týchto liekov, v ktorých sa vyskytujú rozdiely. Boli posúdené niektoré časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a ich znenie bolo zmenené. Ďalej sú zhrnuté hlavné body, o ktorých sa diskutovalo v rámci harmonizácie odlišných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku.

### **Časť 4.1 - Terapeutické indikácie**

#### *i. Angína pectoris*

Nikorandil má duálny farmakologický účinok; aktivuje draslíkové kanály citlivé na ATP smerom dovnútra a (podobne ako nitroglycerín) zvyšuje produkciu oxidu dusnatého. Teda znižuje predpätie a sťahy svalov v srdcových komorách.

Účinnosť v klinickom programe bola založená na meraní miery antiangínových atakov pri záťažových testoch. Hlavným objektívnym kritériom účinnosti bola záťažová kapacita vyjadrená časom do nástupu angíny, celková doba záťaže a čas do depresie ST segmentu o 1 mm. Pokiaľ ide o účinok proti angíne, predpokladá sa, že nikorandil má ochranný účinok na srdce.

Niektoré klinické štúdie<sup>1,2,3,4</sup> zahŕňajúce pacientov s angínou pectoris preukázali, že liečba nikorandilom v dávke 10 mg a 20 mg dvakrát denne predlžuje čas do nástupu ischémie počas záťaže a celkové trvanie záťaže.

<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> Guernonprez 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.

<sup>4</sup> 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.

Zdá sa, že antiischemický účinok nikorandilu je porovnateľný s účinkom diltiazemu, nifedipínu, nitrátov a propranololu.

Polčas 6 až 8 hodín umožňuje dávkovanie dvakrát denne a celkové denné dávkovanie 10 až 40 mg je účinné u pacientov s chronickou stabilnou angínou.

V celkovom porovnaní s placebom má nikorandil strednú účinnosť pri zlepšení záťažovej kapacity a zdá sa porovnateľný s inými antiangínovými terapiami.

Súčasná usmernenia Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment stabilnej angíny pektoris<sup>5</sup> z roku 2013 poskytujú nasledujúce odporúčania k používaniu nikorandilu vo farmakoterapii na zlepšenie symptómov a/alebo zmiernenie ischemie u pacientov so stabilnou angínou:

- V prípade neznášanlivosti alebo slabej účinnosti beta-blokátorov vyskúšať blokátory vápnikových kanálov (CCB) v monoterapii: použiť nitrát s dlhodobým účinkom alebo nikorandil (trieda I, úroveň dôkazov C).
- Ak CCB v monoterapii alebo kombinovaná liečba (CCB spolu s beta-blokátorom) nie sú úspešné, nahradiť CCB nitrátom s dlhodobým účinkom alebo nikorandilom. Zabrániť vzniku tolerancie na nitráty (trieda IIb, úroveň dôkazov C).

Vzhľadom na tieto skutočnosti výbor CHMP dospel k názoru, že pri liečbe symptomatickej stabilnej angíny sa má nikorandil zvažovať ako liečba druhej línie. Navrhnutá indikácia sa má revidovať takto:

*Liek <vymyslený názov> je indikovaný u dospelých na symptomatickú liečbu pacientov so stabilnou angínou pektoris, ktorí nie sú primerane kontrolovaní alebo majú kontraindikáciu alebo neznášanlivosť antiangínových terapií prvej línie (ako sú beta-blokátory a/alebo antagonisti vápnika).*

#### *ii. Prevencia kardiovaskulárnych udalostí u pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca (ICHS)*

Účinnosť nikorandilu pri kardiovaskulárnom riziku u pacientov so stabilnou angínou je založená najmä na hlavnej štúdii IONA<sup>6</sup> a na podpornej štúdii Nishimura<sup>7</sup> (2009), na ktorých sa zúčastnil príliš malý počet pacientov na to, aby sa náležite mohol posúdiť vplyv na parametre morbidita a mortality. Iné štúdie nezahŕňali pacientov so stabilnou angínou, a preto nie sú relevantné na hodnotenie účinnosti pri liečbe angíny.

Jediná štúdia, ktorá preukázala prínos nikorandilu spojeného so štandardnou antiangínovou terapiou na prevenciu kardiovaskulárnych udalostí u pacientov so stabilnou angínou, je štúdia IONA. Primárny parameter však nie je dostatočný, keďže zahŕňa kritérium „skrátene hospitalizácie“, čo je subjektívne kritérium pre kardiovaskulárnu prevenciu u pacientov s ischemickou chorobou srdca (ICHS) a angínou. V tomto primárnom parametri, ktorý je zložený z 3 heterogénnych kritérií: kardiovaskulárnej smrti, infarktu myokardu (IM) a hospitalizácie, navyše prevažuje najmä skrátene hospitalizácie s marginálnou významnosťou ( $p=0,014$ ). Sekundárny parameter, ktorý je zložený z kardiovaskulárnej smrti a infarktu myokardu, tiež nedosahuje štatistickú

<sup>5</sup> ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease European Heart Journal (2013) 34, 2949–3003

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> 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

významnosť, a preto potvrdzuje nedostatočnosť a irelevantnosť primárneho parametra. Táto štúdia je okrem toho obmedzená zúčastnenou populáciou s nízkou revaskularizáciou.

Štúdia IONA sa uskutočnila v čase, keď bol štandardný manažment pacientov s ICHS iný ako v súčasnosti, pokiaľ ide o revaskularizáciu, antiangínové stratégie atď., čo neumožňuje vyvodiť záver týkajúci sa prevencie kardiovaskulárnych udalostí u pacientov s ICHS a angínou.

Dostupné údaje o kardiovaskulárnej prevencii môžu naznačovať priaznivý účinok nikorandilu na zníženie kardiovaskulárneho rizika, najmä znížením hospitalizácie. Veľké nejasnosti, pokiaľ ide o tento preventívny účinok, však neumožňujú poskytnúť žiadne odporúčanie a nemôžu podporiť takúto indikáciu. Nežiaduce udalosti pozorované v rámci skúseností po uvedení na trh tiež prevyšujú marginálny prínos pri prevencii kardiovaskulárnych udalostí u pacientov so stabilnou angínou. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že táto indikácia nie je podporená vzhľadom na nedostatočné príslušné údaje.

Hoci štúdia IONA neposkytuje dostatočnú podporu pre indikáciu prevencie, celkové údaje vrátane údajov zo štúdie IONA poskytujú dobrú podporu pre vyššie navrhnutú novú symptomatickú indikáciu.

Výbor CHMP preto dospel k názoru, že indikácia kardiovaskulárnej prevencie nie je viac podporená.

#### **Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania**

Vo väčšine štúdií bolo použité dávkovanie 10 mg dvakrát denne a potom 20 mg dvakrát denne. Parametre boli preto analyzované pre dávkovanie 20 mg dvakrát denne.

Jedna štúdia, ktorú uskutočnil Meany so spolupracovníkmi<sup>8</sup> (1989), zahŕňajúca 46 pacientov, porovnávala nikorandil v dávkovaní 10 mg dvakrát denne a 20 mg dvakrát denne s placebom. V tejto štúdii bol nikorandil v dávkovaní 10 mg dvakrát denne taký účinný pri predĺžení času do nástupu angíny a pri skrátení času do depresie ST segmentu o 1 mm ako v dávkovaní 20 mg dvakrát denne. Nikorandil v dávkovaní 20 mg bol účinnejší pri znížení kludového systolického krvného tlaku (SBP) a pri zvýšení celkovej pracovnej záťaže (55 % v porovnaní s 94 %). Vzhľadom na nízky počet pacientov zaradených do tejto štúdie sa nemohol vyvodiť žiadny záver o účinnosti dávkovania 10 mg dvakrát denne v porovnaní s dávkovaním 20 mg dvakrát denne.

Zistilo sa však významné riziko vredov (gastrointestinálnych – GI, kožných, sliznicových, genitálnych a očných) a perforácií, fistuly a abscesu, ktoré sa sleduje od roku 1997. Zdá sa, že väčšina prípadov bola okrem GI vredov hlásená pri vyššej dávke ako 20 mg/deň. Pri dávke 40 mg denne sa pozorovalo veľké zvýšenie nežiaducich udalostí, ako sú GI vredy, kožné vredy a GI hemorágia. Počet pacientov liečených nikorandilom podľa dávkovania nie je k dispozícii; teda nie je známe, či by zníženie dávky viedlo k zníženiu vredov pri zachovaní účinnosti.

Preto sa zdá, že dávkovanie 20 mg dvakrát denne zvyšuje riziko vredov a nezaručuje bezpečné používanie pri symptomatickej liečbe. Keďže žiadna z uskutočnených štúdií nepreukázala účinnosť pri nižšej dávke ako 20 mg dvakrát denne a keďže toxicita závisí od dávky a vyskytuje sa pri dávkovaní 20 mg dvakrát denne, indikácia a má z dôvodu bezpečnosti obmedziť na liečbu druhej línie, ako sa odporúča v časti 4.1.

Toto riziko vredov bolo stanovené najmä na základe bezpečnostných hlásení prijatých v súvislosti s liekom, ktorý je na trhu. Počty udalostí boli uvedené podľa rôznych denných dávok v predchádzajúcej správe o periodickom hodnotení bezpečnosti lieku pre nikorandil (zahŕňajúcej obdobie od 1. marca 2010 do 28. februára 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.

Pokiaľ ide o vredy, ako najlepšie opatrenie vedúce k uzdraveniu a rýchlemu zotaveniu sa javí včasné stanovenie diagnózy vredov a vysadenie nikorandilu. Najlepší spôsob prevencie závažnejších vredov a zotavenia je na základe súčasných poznatkov včasné stanovenie diagnózy a identifikácia nikorandilovej liečby ako novej príčiny výskytu vredov. Najlepším opatrením na minimalizovanie rizika, ktoré bolo doteraz identifikované, sú informácie/vzdelávanie na získanie vedomostí, ktoré umožňujú stanoviť diagnózu.

Retrospektívne hodnotenie v rámci plánu dohľadu nad liekmi je predpokladom hlbšieho pochopenia faktorov, ktoré vedú k vzniku vredov.

Okrem toho, držiteľia povolenia na uvedenie na trh už plánujú retrospektívnu štúdiu PASS založenú na kohorte pacientov. Ciele zahŕňajú kvantifikovanie miery vredov u pacientov liečených nikorandilom (napríklad gastrointestinálnych, kožných, očných, sliznicových, análnych vredov; na jednom mieste alebo na viacerých miestach), ako aj následnej erózie, perforácie, hemorágie, vytvárania abscesu, fistúl a oneskoreného hojenia rany v reálnych podmienkach; spolu s identifikáciou podskupín s vysokým rizikom, iných rizikových faktorov a hodnotenia vplyvu dávky a času.

Výsledky tejto štúdie PASS sa predpokladajú v 1. štvrtroku 2015. Výbor CHMP zatiaľ uznáva, že pokiaľ ide o vredy, zdá sa, že najlepším opatrením vedúcim k uzdraveniu a rýchlemu zotaveniu je včasné stanovenie diagnózy vredov a vysadenie nikorandilu.

Podľa plánu riadenia rizík posudzovaného samostatne v rámci postupu delby práce<sup>9</sup> sa plánuje distribuovať list DHPC zdôrazňujúci riziko vredov vo všetkých členských štátoch. Výbor CHMP usudzuje, že list DHPC má informovať aj o hlavných zmenách v informáciách o lieku na základe výsledku tohto postupu harmonizácie; ak sa to považuje za potrebné, každý príslušný orgán musí o tom rozhodnúť na vnútroštátnej úrovni. Kvôli dôslednosti musia držiteľia povolenia na uvedenie na trh poskytnúť všeobecný list DHPC, ak to vnútroštátny orgán vyžaduje. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh by mali posúdiť vplyv tohto listu DHPC po jeho zaslaní.

Výbor CHMP poznamenal, že denná dávka u ázijských pacientov je nižšia ako dávka definovaná u európskych pacientov. Európske a ázijské vývojové plány boli realizované nezávisle v dvoch rôznych populáciách.

Podľa aktuálneho usmernenia ICH k „etnickým faktorom pri prijateľnosti zahraničných klinických údajov“ z roku 1998, hodnotenie farmakokinetiky a farmakodynamiky a ich porovnateľnosť v troch rozsiahlych rasových skupinách, ktoré sú pre oblasti ICH najrelevantnejšie (ázijská, čierna a biela rasa), sú dôležité pre registráciu liekov v oblastiach ICH.

Dávkovanie päť (5) mg nikorandilu dvakrát denne nepreukázalo objektívne zlepšenie výkonnosti pri záťaži v porovnaní s placebom. Štatisticky významná lepšia účinnosť jednej 5 mg dávky v porovnaní s placebom sa nepovažovala za relevantný dôkaz účinnosti po opakovanom dávkovaní, keďže to bolo len akútne podanie a nebol to cieľ štúdie na rozdiel od dávkovacej schémy v Japonsku, kde je odporúčaná úvodná dávka 5 mg dvakrát denne.

Preukázalo sa však, že hoci je dávka 5 mg účinná u japonských pacientov, vyvoláva mierne hemodynamické zmeny. Okrem možného rozdielu v odpovedi pacienta bielej rasy a japonského pacienta (pokiaľ ide o hmotnosť) boli vo väčšine štúdií, pre ktoré bola určená dávka 5 mg dvakrát denne, použité otvorené nekontrolované protokoly. Navyše, v japonských štúdiách s dvojito zaslepeným randomizovaným kontrolovaným rozvrhom boli použité vyššie jednotlivé dávky, t. j. 10 mg alebo 30 mg nikorandilu.

---

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

Preto sa zdá, že dávkovanie 10 mg a 20 mg dvakrát denne je najlepší kompromis medzi účinnosťou a klinickou prijateľnosťou. Tieto dávky boli preto použité vo všetkých hlavných kontrolovaných skúšaníach. Všeobecne sa môže uviesť, že pri liečbe sa má použiť najnižšia účinná dávka.

Denná dávka 20 mg preto nemohla byť zovšeobecnená. Denná dávka u ázijských pacientov sa nemôže extrapolovať na európskych pacientov; výbor CHMP to uznáva.

### **Špeciálne populácie**

#### *Pacienti s ischemickou chorobou srdca (ICHS)*

Na prevenciu udalostí ICHS nie je navrhnuté žiadne odporúčanie týkajúce sa dávky a informácie o lieku boli v súlade s tým zmenené. Odporúčanie týkajúce sa dávky na prevenciu udalostí ICHS u pacientov so stabilnou angínou pectoris bolo zo súhrnu charakteristických vlastností lieku vypustené.

#### *Pediatrickí pacienti*

Dostupné informácie o pediatrických pacientoch majú byť podľa usmernenia k súhrnu charakteristických vlastností lieku (zo septembra 2009) zhrnuté pomocou niekoľkých štandardných výrokov v časti 4.2. Pokiaľ ide o pediatrické populácie, bolo odporúčané toto znenie:

*Liek <vymyslený názov> sa neodporúča u pediatrických pacientov, keďže bezpečnosť a účinnosť lieku v tejto skupine pacientov neboli stanovené.*

### **Spôsob podávania**

Táto časť bola spresnená výrokom, že tablety sa majú vybrať z blistra až tesne pred podaním (s krížovými odkazmi na časť 4.4 a 6.4), keďže na ne pôsobí vlhkosť, a výrokom o neprítomnosti účinku pri príjme jedla.

### **Časť 4.3 – Kontraindikácie**

Medzi existujúcimi zneniami v rôznych súhrnoch charakteristických vlastností lieku boli závažné rozpory. V tejto časti však boli pridané dve kontraindikácie súvisiace s rizikom akútneho pľúcneho edému a hypovolémie.

### **Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pôvodne bola ako kontraindikácia pridaná deficiencia glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy. Bolo to však založené na obmedzených dôkazoch z literatúry<sup>10</sup> (Ekanayaka, 2014).

Nikorandil môže pôsobiť čiastočne nitrátovou zložkou, ktorá zrejme spúšťa methemoglobinémiu prostredníctvom oxidačného procesu. Výbor CHMP však dospel k názoru, že úroveň oxidačného procesu nemusí byť klinicky významná, keďže pri použití nikorandilu bol hlásený len jeden prípad methemoglobinémie. Kontraindikácia sa preto nepovažuje za odôvodnenú, ale výbor CHMP vyžaduje, aby bolo uvedené upozornenie, že nikorandil sa má používať obozretne u pacientov s deficienciou glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy, keďže to môže viesť k methemoglobínemii na základe teoretického mechanizmu spustenia tohto procesu metabolizmom organických nitrátov, čo vedie k vytváraniu dusitanov.

---

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

V dvoch hemodynamických štúdiách (SG 002 a EMD 034) sa skúmali hemodynamické účinky jednej perorálnej dávky nikorandilu (40 mg, 60 mg, 80 mg) celkovo u 21 farmakodynamicky hodnotiteľných pacientov so závažným zlyhávaním srdca (III. a IV. triedy podľa klasifikácie NYHA). Štúdia SG 002 bola otvorená nekontrolovaná štúdia a štúdia EMD 034 bola dvojito zaslepená randomizovaná skrížená štúdia. Hemodynamické výsledky viedli k záveru, že nikorandil je prínosom pre hodnotených pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca na základe uvoľňujúceho účinku a zlepšenia pumpovacej funkcie srdca.

Zníženie predpätia bolo úmerne dôležitejšie ako zníženie sťahu srdcových svalových vlákien. Účinok na žilovú kapacitanciu bol nižší ako pri použití nitrátov. Pozorovala sa posturálna hypotenzia, ale iba po prvom podaní dávky 40 mg alebo 60 mg.

K dispozícii však nie sú žiadne údaje o účinnosti nikorandilu po opakovanom perorálnom podávaní u pacientov so zlyhávaním srdca III./IV. triedy podľa klasifikácie NYHA.

K dispozícii nie sú dostatočné klinické údaje o bezpečnosti používania nikorandilu pri zlyhávaní srdca III./IV. triedy podľa klasifikácie NYHA. Výbor CHMP preto požiadal držiteľov povolenia na uvedenie na trh, aby uviedli výrok, že nikorandil sa má v takejto populácii používať obozretne.

#### **Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie**

Nikorandil môže indukovať hyperkaliémiu. Pri použití liekov NSAID sa hyperkaliémia vyskytuje zriedka. Vyskytuje sa s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov s konkrétnymi rizikovými faktormi, ako sú pacienti užívajúci výživové doplnky obsahujúce draslík alebo diuretiká šetriace draslík.

Simultánne podávanie nikorandilu spolu s liekmi NSAID môže preto zvýšiť riziko hyperkaliémie v dôsledku synergického účinku.

Nikorandil môže tiež indukovať gastrointestinálne vredy, perforáciu a hemorágiu; simultánne podávanie nikorandilu spolu s liekmi NSAID môže preto zvýšiť riziko gastrointestinálnych vredov, perforácie a hemorágie v dôsledku synergického účinku. Lieky NSAID môžu zapríčiniť klinicky významné poškodenie gastrointestinálneho traktu, zvýšený výskyt krvácania v hornej časti gastrointestinálneho traktu a perforáciu, hoci závažné komplikácie a úmrtie sú pomerne zriedkavé. Tieto lieky súvisia tiež s poškodením distálnej časti tenkého a hrubého čreva.

Výbor CHMP preto odporučil uviesť v tejto časti súhrnu charakteristických vlastností lieku výrok o interakcii s liekmi NSAID spolu s krížovým odkazom na časť 4.4.

*Pacienti, ktorí súbežne užívajú lieky NSAID vrátane kyseliny acetylsalicylovej na kardiovaskulárnu prevenciu, resp. aj proti zápalu, majú zvýšené riziko závažných komplikácií, ako sú gastrointestinálne vredy, perforácia a hemorágia (pozri časť 4.4).*

*Obozretnosť je potrebná, ak sa nikorandil používa v kombinácii s inými liekmi, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka (pozri časť 4.4 a 4.8).*

Výbor CHMP odporučil tiež uviesť v súhrne charakteristických vlastností lieku informáciu o neprítomnosti farmakodynamickej interakcie medzi nikorandilom a acenokumarolom spolu s krížovým odkazom na časť 4.4, aby bol lekár informovaný o riziku vredov a súvisiaceho krvácania.

#### **Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti**

Táto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku bola harmonizovaná tak, aby zahŕňala relevantné dostupné informácie.

Bol objasnený mechanizmus účinku nikorandilu ako nikotínamidového esteru a znenie bolo harmonizované.

Nikorandil je vazodilatačný liek s duálnym mechanizmom účinku, ktorý vedie k uvoľneniu hladkých tonických svalov v cievach v žilovej aj tepnovej časti ciev. Týmto účinkom sa otvárajú draslíkové kanály. Aktivácia draslíkových kanálov indukuje hyperpolarizáciu bunkových membrán v cievach s uvoľňujúcim účinkom na svaly v tepnách, čo vedie k rozšíreniu tepien a zníženiu sťahov srdcových svalových vlákien. Aktivácia draslíkových kanálov vedie tiež k ochranným účinkom na srdce napodobňujúcim ischemickú stabilizáciu.

Vďaka nitrátovej zložke nikorandil uvoľňuje tiež hladké svaly v cievach, najmä v žilovom systéme tak, že zvyšuje vnútrobunkový cyklický guanozínmonofosfát (GMP). Vedie to k zvýšenému hromadeniu v kapacitných cievach a zníženému predpätiu.

Preukázalo sa, že nikorandil priamo pôsobí na srdcové tepny, na normálne aj stenotické segmenty, bez syndrómu kradnutia. Zníženie koncového diastolického tlaku a napätia cievnej steny okrem toho znižuje extravaskulárnu zložku cievneho odporu. To napokon vedie k lepšej kyslíkovej rovnováhe v myokarde a lepšiemu prietoku krvi v poststenotických oblastiach myokardu.

V štúdiách in vitro aj in vivo sa tiež preukázalo, že nikorandil má spazmolytický účinok a odvracia srdcový spazmus indukovaný metacholínom alebo noradrenalínom.

Nikorandil neúčinkuje priamo na kontraktilitu myokardu.

Výsledky štúdie IONA boli zhrnuté podľa rovnakého znenia pre obidve skupiny liekov. Štúdia IONA bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia zahŕňajúca 5126 pacientov starších ako 45 rokov s chronickou stabilnou angínou, liečených štandardnými antianginóznymi terapiami, s vysokým rizikom kardiovaskulárnych udalostí definovaných buď predchádzajúcim infarktom myokardu alebo zavedením bypassu koronárnej tepny alebo ischemickou chorobou srdca potvrdenou angiografiou, alebo pozitívnym záťažovým testom v predchádzajúcich dvoch rokoch. Platilo tiež jedno z nasledujúceho: hypertrofia ľavej srdcovej komory na EKG, ejekčná frakcia ľavej srdcovej komory  $\leq 45\%$  alebo koncový diastolický rozmer  $>55$  mm, vek  $\geq 65$  rokov, cukrovka, hypertenzia, ochorenie periférnych ciev alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

### **Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti**

Táto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku bola harmonizovaná tak, aby objasnila a harmonizovala relevantné dostupné informácie.

### **Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti**

Táto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku bola harmonizovaná tak, aby zahŕňala relevantné dostupné informácie. Bolo objasnené poškodenie plodnosti, embryotoxicita a perinatálna a postnatálna toxicita.

### **Označenie obalu**

Počas tohto postupu sa preskúmalo označenie obalu. Neboli vykonané žiadne zmeny.

### **Písomná informácia pre používateľa**

Po zavedení všetkých zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku sa uskutočnili zmeny v písomnej informácii pre používateľa. Výbor CHMP schválil konečné znenie písomnej informácie pre používateľa.



### ***Odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh***

Výbor CHMP na základe posúdenia návrhov a odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh a na základe diskusií v rámci výboru prijal harmonizované súbory dokumentov týkajúcich sa informácií o lieku pre liek Ikorel a súvisiace názvy a pre liek Dancor a súvisiace názvy.

Kedže

- dôvodom postúpenia veci bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa navrhnuté držiteľmi povolenia na uvedenie na trh sa hodnotili na základe predloženej dokumentácie a odbornej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika pre liek Ikorel a súvisiace názvy a pre liek Dancor a súvisiace názvy sa považuje za priaznivý. Výbor CHMP prijal pozitívne stanovisko odporúčajúce zmenu v povoleniach na uvedenie na trh, a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú uvedené v prílohe III k stanovisku výboru CHMP pre liek Ikorel a súvisiace názvy a pre liek Dancor a súvisiace názvy (pozri prílohu I).