

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Ikorel in povezanih imen ter zdravila Dancor in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Nikorandil je vazodilatator, ki se uporablja za zdravljenje angine pectoris. Zanj je značilno dvojno delovanje, s katerim povzroči relaksacijo gladkih mišic krvnih žil. Z odpiranjem kalijevih kanalčkov povzroči vazodilatacijo arterij in s tem zmanjša sistolično breme, nitratni del pa spodbuja relaksacijo ven in s tem zmanjša predobremenitev. Nikorandil ima neposreden učinek na koronarne arterije, ne da bi pri tem povzročil kradežni pojav. Na splošno s svojim delovanjem izboljša dotok krvi v poststenotične predele in ravnovesje kisika v miokardiju. Zdravila Ikorel in Dancor imata dovoljenje za promet in se tržita v naslednjih državah članicah EU: v Avstriji, na Danskem, v Franciji, na Irskem, Nizozemskem, Portugalskem in v Združenem kraljestvu. V EU sta na voljo tudi pod drugimi trgovskimi imeni: Adancor, Angicor in Nicorandil Zentiva. Nikorandil je leta 1975 sintetizirala in razvila družba Chugai Pharmaceutical Co., Ltd kot zdravilo, ki povzroča vazodilatacijo koronarnih arterij.

Zaradi razhajajočih se nacionalnih odločitev držav članic glede odobritve zdravila Ikorel in povezanih imen ter zdravila Dancor in povezanih imen so bila ta zdravila vključena na seznam zdravil za uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki jo je zahtevala Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh). Evropska komisija je sekretariat Evropske agencije za zdravila/Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (EMA/CHMP) obvestila o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, z namenom odprave razlik med nacionalno odobrenimi informacijami o zdravilu za zgoraj navedena zdravila in uskladitve teh informacij po vsej EU.

Evropska agencija za zdravila in imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so se sestali na prednapotitvenih sejah. Odbor CHMP je imetniku dovoljenja za promet z zdravilom predložil seznam vprašanj, v katerem je izpostavil poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, v katerih prihaja do razhajanj. Ocenili in spremenili so več poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila. Glavne točke razprave o usklajevanju različnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila so povzete v nadaljevanju.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

i. Angina pectoris

Nikorandil ima dvojne farmakološke učinke – aktivira za ATP občutljive navznoter usmerjevalne kalijeve kanalčke in (podobno kot nitroglicerina) poveča nastajanje dušikovega oksida. Neto učinek je zmanjšanje prekatne predobremenitve in sistoličnega bremena.

Učinkovitost v kliničnem programu je temeljila na merjenju stopnje preprečenih napadov angine pectoris na obremenitvenih testih. Glavno objektivno merilo učinkovitosti je bila telesna zmogljivost, o kateri so poročali glede na čas do pojava angine pectoris, skupno trajanje vadbe in čas do 1-mm znižanja spojnice ST. Poleg tega, da je nikorandil učinkovit proti angini, naj bi imel tudi zaščitne učinke na srce.

Več kliničnih študij^{1, 2, 3, 4}, v katerih so sodelovali bolniki z angino pectoris, je pokazalo, da zdravljenje z 10 in 20 mg nikorandila dvakrat na dan podaljša čas do pojava ishemijske med vadbo in skupno trajanje vadbe.

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 Guermontez 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.

Zdi se, da je protiishemično delovanje nikorandila primerljivo z delovanjem diltiazema, nifedipina, nitratov in propranolola.

Razpolovna doba 6 do 8 ur omogoča odmerjanje dvakrat na dan, pri čemer so pri bolnikih s kronično stabilno angino pektoris učinkoviti skupni dnevni odmerki od 10 do 40 mg.

Na splošno se je nikorandil izkazal za zmerno učinkovitega pri izboljšanju telesne zmogljivosti v primerjavi s placebom in je primerljiv z drugimi zdravili proti angini pektoris.

Trenutno veljavne smernice Evropskega kardiološkega združenja (ESC) za zdravljenje stabilne angine pektoris⁵ iz leta 2013 vsebujejo naslednja priporočila za uporabo nikorandila pri farmakološkem zdravljenju za izboljšanje simptomov in/ali zmanjšanje ishemije pri bolnikih s stabilno angino pektoris:

- če bolniki ne prenašajo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ali če poskus monoterapije z zaviralcem kalcijevih kanalčkov ni bil dovolj učinkovit: uporabite dolgodelujoči nitrat ali nikorandil (razred I, raven dokazov C);
- če monoterapija z zaviralcem kalcijevih kanalčkov ali kombinirana terapija (zaviralec kalcijevih kanalčkov in antagonist adrenergičnih receptorjev beta) ni uspešna, zamenjajte zaviralec kalcijevih kanalčkov z dolgodelujočim nitratom ali nikorandilom. Pazite, da preprečite nitratno toleranco (razred IIb, raven dokazov C).

Odbor CHMP je ob upoštevanju navedenega zgoraj menil, da je treba pri zdravljenju simptomatske stabilne angine pektoris v drugem redu zdravljenja razmisliti o uporabi nikorandila. Predlagano indikacijo je treba spremeniti na naslednji način:

Zdravilo <izmišljeno ime> je indicirano pri odraslih za simptomatsko zdravljenje bolnikov s stabilno angino pektoris, pri katerih ta ni zadovoljivo nadzorovana ali pri katerih so kontraindicirana zdravila proti angini pektoris prve izbire (na primer antagonist adrenergičnih receptorjev beta in/ali zaviralci kalcijevih kanalčkov) ali pa jih ne prenašajo.

ii. Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo srca (KBS)

Učinkovitost nikorandila pri zmanjšanju srčno-žilnega tveganja pri bolnikih s stabilno angino pektoris v glavnem temelji na ključni študiji IONA⁶ in podporni študiji Nishimura⁷ (2009), v katerih je sodelovalo premajhno število bolnikov, da bi lahko ustrezno ocenili učinkovitost pri opazovanih dogodkih obolevnost in umrljivost. V druge študije niso vključili bolnikov s stabilno angino pektoris, zato niso primerne za oceno učinkovitosti nikorandila pri zdravljenju angine pektoris.

IONA je edina študija, ki je pokazala ugoden učinek nikorandila, povezan s standardnim zdravljenjem angine pektoris, na preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s stabilno angino pektoris. Vendar je primarni opazovani dogodek slab, saj vključuje merilo „zmanjšanje hospitalizacij“, kar je subjektivno merilo za oceno preprečevanja srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih, ki imajo koronarno bolezen srca (KBS) z angino pektoris. Poleg tega je na rezultate za opazovani dogodek, sestavljen iz treh heterogenih meril, ki so bila srčno-žilna smrt, srčni infarkt in hospitalizacija, v največji meri vplivalo zmanjšanje hospitalizacij z zanemarljivo statistično značilnostjo ($p = 0,014$). Sekundarni opazovani dogodek, ki sta ga sestavljala srčno-žilna smrt in srčni infarkt, pa ni dosegel statistične

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

značilnosti, s čimer je potrdil, da je primarni opazovani dogodek slab in brezpredmeten. Poleg tega je ta študija omejena, saj je v njej sodelovala populacija z nizko stopnjo revaskularizacije.

Študija IONA je bila izvedena v času, ko je bila standardna oskrba pri zdravljenju bolnikov s KBS z vidika revaskularizacije, antianginoznih strategij itd. drugačna od današnje, zato ne omogoča zaključka glede preprečevanja srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih, ki imajo KBS z angino pektoris.

Razpoložljivi podatki o preprečevanju srčno-žilnih dogodkov kažejo na ugoden učinek nikorandila na zmanjšanje srčno-žilnega tveganja, zlasti zaradi zmanjšanja hospitalizacij. Vendar pa je s tem preventivnim učinkom povezanih veliko negotovosti, zaradi katerih ni mogoče podati nobenega priporočila niti podpreti takšne indikacije. Poleg tega neželeni dogodki, ki so jih opažali v obdobju trženja, odtehtajo zanemarljivo korist pri preprečevanju srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s stabilno angino pektoris. Odbor CHMP je zato menil, da ta indikacija ni utemeljena zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov.

Medtem ko študija IONA ni zagotovila zadostnih dokazov za indikacijo, povezano s preprečevanjem, pa celokupni podatki, vključno s tistimi iz študije IONA, dobro utemeljujejo zgoraj predlagano novo indikacijo, povezano s simptomatskim zdravljenjem.

Odbor CHMP je zato menil, da indikacija preprečevanje srčno-žilnih dogodkov ni več utemeljena.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Večino študij so izvedli z uporabo odmerka 10 mg dvakrat na dan in nato 20 mg dvakrat na dan. Opazovane dogodke so tako analizirali za odmerjanje 20 mg dvakrat na dan.

V eni študiji, ki so jo izvedli Meany in sodelavci⁸ (1989) in v kateri je sodelovalo 46 bolnikov, so nikorandil v odmerku 10 mg dvakrat na dan in 20 mg dvakrat na dan primerjali s placebom. V tej študiji je bil nikorandil v odmerku 10 mg dvakrat na dan prav tako učinkovit kot v odmerku 20 mg dvakrat na dan pri podaljšanju časa do pojava angine pektoris in skrajšanju časa do 1-mm znižanja spojnice ST. Nikorandil v odmerku 20 mg je bil učinkovitejši pri znižanju sistoličnega krvnega tlaka (SKT) med mirovanjem in povečanju skupne obremenitve med vadbo (55 % v primerjavi s 94 %). Zaradi majhnega števila bolnikov, ki so sodelovali v tej študiji, pa zaključka glede učinkovitosti odmerka 10 mg dvakrat na dan v primerjavi z 20 mg dvakrat na dan ni bilo mogoče podati.

Po drugi strani pa od leta 1997 opažajo in spremljajo pomembno ugotovljeno tveganje za razjede (v prebavilih, na koži, sluznici, spolovilih in očeh) in perforacijo, fistulo ter absces. Zdi se, da so o večini primerov, tudi o razjedah v prebavilih, poročali pri uporabi odmerkov, večjih od 20 mg/dan. Pri uporabi odmerka 40 mg na dan se število neželenih dogodkov, kot so razjede v prebavilih, razjede na koži in krvavitev v prebavilih, močno poveča. Podatki o številu bolnikov, zdravljenih z določenim odmerkom nikorandila, niso na voljo, zato ni znano, ali bi lahko z zmanjšanjem odmerka zmanjšali število razjed in ohranili zadostno učinkovitost.

Zdi se torej, da odmerek 20 mg dvakrat na dan poveča tveganje za razjede in ne zagotavlja varne uporabe za simptomatsko zdravljenje. Ker nobena od izvedenih študij ni pokazala učinkovitosti pri odmerkih, manjših od 20 mg dvakrat na dan, in da je toksičnost odvisna od odmerka ter se pojavi pri 20 mg dvakrat na dan, je treba indikacijo zaradi varnosti omejiti na zdravljenje drugega reda, kot je priporočeno v poglavju 4.1.

Tveganje za razjede je bilo določeno predvsem na podlagi poročil o varnosti, prejetih v povezavi s trženim zdravilom. Število dogodkov glede na različne dnevne odmerke je bilo predstavljeno v prejšnjem redno posodobljenem poročilu o varnosti zdravila za nikorandil (obdobje poročanja od 1. marca 2010 do 28. februarja 2013).

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.

Kar zadeva razjede, se zdi, da je najprimernejši ukrep za zagotovitev celjenja in hitrega okrevanja zgodnja diagnoza in prekinitev zdravljenja z nikorandilom. Glede na trenutno znanje sta zgodnja diagnoza in prepoznanje zdravljenja z nikorandilom kot možnega vzroka za pojav razjede najboljša načina, da se prepreči hujša razjeda in zagotovi okrevanje. Informiranje/izobraževanje za pridobitev znanja, ki omogoča takšno diagnozo, je zaenkrat najboljši ukrep za zmanjšanje tveganja, ki ga poznamo.

Retrospektivna ocena v okviru načrta farmakovigilance je predpogoj za natančno razumevanje dejavnikov, ki vodijo do razvoja razjed.

Poleg tega imetniki dovoljenja za promet z zdravilom že načrtujejo študijo o varnosti zdravila v obdobju trženja (PASS), retrospektivno študijo, ki bo temeljila na kohorti bolnikov. Cilji so kvantificirati stopnje razjed pri bolnikih, zdravljenih z nikorandilom (med drugim razjede na enem ali več mestih v prebavilih, na koži, očeh, sluznici in v predelu anusa), ter posledične erozije, perforacije, krvavitve, nastanka abscesa, fistul in zapoznelega celjenja ran v resničnem okolju, poleg tega pa tudi opredeliti podskupine z visokim tveganjem in druge dejavnike tveganja ter oceniti vpliv odmerka in časa.

Rezultati študije PASS se pričakujejo v prvi četrtini leta 2015. Kar zadeva razjede, se zdi, da je najprimernejši ukrep za zagotovitev celjenja in hitrega okrevanja zgodnja diagnoza in prekinitev zdravljenja z nikorandilom.

V skladu z načrtom obvladovanja tveganj, ocenjenim ločeno med postopkom delitve dela⁹, je že predvideno, da se bo v vseh državah članicah razposlalo neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem, v katerem bo poudarjeno tveganje za razjede. Odbor CHMP je menil, da bi bilo treba v neposrednem obvestilu zdravstvene delavce seznaniti tudi z glavnimi spremembami informacij o zdravilu v skladu z izidom tega postopka uskladitve, posamezen pristojni organ pa mora na nacionalni ravni presoditi, ali je to potrebno. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo zaradi doslednosti zagotoviti skupno neposredno obvestilo, če to zahteva nacionalni organ. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo ovrednotiti vpliv tega obvestila, potem ko bo razposlano.

Odbor CHMP je ugotovil, da je dnevni odmerek pri azijskih bolnikih manjši od odmerka, določenega za evropske bolnike. Evropski in azijski načrt razvoja so izvedli ločeno pri dveh različnih populacijah.

Kot določajo trenutno veljavne smernice ICH z naslovom „Vpliv etničnih dejavnikov na sprejemljivost tujih kliničnih podatkov“ iz leta 1998, je ovrednotenje farmakokinetike in farmakodinamike in njune primerljivosti med tremi glavnimi rasnimi skupinami, ki so najpomembnejše za regije ICH (Azijci, temnopolti, belci), ključnega pomena za registracijo zdravil v regijah ICH.

Odmerek pet (5) mg nikorandila dvakrat na dan ni povzročil nobenega objektivnega izboljšanja telesne zmogljivosti v primerjavi s placebom. Statistično značilna večja učinkovitost enkratnega odmerka 5 mg v primerjavi s placebom ni bila upoštevana kot ustrezen dokaz o učinkovitosti po večkratnem odmerjanju, saj je šlo zgolj za akutno odmerjanje, kar pa ni bil cilj študije. Razpored odmerjanja na Japonskem, kjer je 5 mg dvakrat na dan priporočeni začetni odmerek, je v nasprotju s to ugotovitvijo.

Čeprav je odmerek 5 mg pri japonskih bolnikih aktiven, povzroča skromne hemodinamske spremembe. Poleg tega, da so možne razlike v odzivu med belci in Japonci (na podlagi telesne mase), je imela večina študij, na podlagi katerih je bil določen odmerek 5 mg dvakrat na dan, odprte nekontrolirane protokole. Poleg tega so v japonskih študijah, ki so bile zasnovane kot dvojno slepe randomizirane kontrolirane študije, uporabili večje enkratne odmerke, in sicer 10 ali 30 mg nikorandila.

Posledično se je zdelo, da odmerka 10 in 20 mg dvakrat na dan omogočata najboljši kompromis med učinkovitostjo in klinično sprejemljivostjo. Ta dva odmerka so zato uporabili v vseh večjih kontroliranih preskušanjih. Na splošno velja, da je treba za zdravljenje uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek.

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

Dnevnega odmerka 20 mg zato ni bilo mogoče posplošiti. Dnevnega odmerka za azijske bolnike ni mogoče ekstrapolirati na evropske, s čimer se je strinjal tudi odbor CHMP.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki s koronarno boleznijo srca (KBS)

Predlagana niso bila nobena priporočila za odmerjanje pri preprečevanju dogodkov KBS, zato so bile informacije o zdravlilu ustrezno spremenjene. Priporočila za odmerjanje pri preprečevanju dogodkov KBS pri bolnikih s stabilno angino pektoris so bila izbrisana iz povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Pediatrični bolniki

V skladu s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila (iz septembra 2009) je razpoložljive informacije o pediatričnih bolnikih treba povzeti z določenimi standardnimi navedbami v poglavju 4.2. Za pediatrično populacijo je bila predlagana naslednja navedba:

Uporaba zdravila <izmišljeno ime> se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih, saj varnost in učinkovitost zdravila pri tej skupini bolnikov nista bili dokazani.

Način uporabe

V to poglavje sta bila dodana pojasnilo, da se lahko tablete zaradi vpliva vlage odstranijo iz pretisnega omota šele tik pred zaužitjem (s sklicem na poglavji 4.4 in 6.4), in navedba o odsotnosti učinka v primeru zaužitja skupaj s hrano.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

V različnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila ni bilo bistvenih razlik med obstoječimi besedili. Sta pa bili v to poglavje dodani dve kontraindikaciji, povezani s tveganjem za akutni pljučni edem in hipovolemijo.

Poglavje 4.4 – Opozorila in posebni previdnostni ukrepi

Prvotno je bilo med kontraindikacije dodano pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Vendar pa je ta kontraindikacija temeljila na omejenih dokazih iz literature¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Nikorandil lahko deloma deluje preko nitratne skupine, ki verjetno lahko z oksidacijo sproži methemoglobinemijo. Vendar je odbor CHMP menil, da raven oksidacije ni klinično pomembna, saj so pri uporabi nikorandila poročali o enem samem primeru methemoglobinemije. Ta kontraindikacija je bila zato ocenjena kot neutemeljena, kljub temu pa je odbor CHMP zahteval, da se vključi opozorilna navedba. Ta mora opozarjati na to, da je treba nikorandil previdno uporabljati pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, saj se lahko pojavi methemoglobinemija, ki naj bi jo v teoriji povzročal mehanizem, pri katerem ta proces sproži presnova organskih nitratov, ki povzroči nastanek nitritov.

Poleg tega so v dveh študijah hemodinamskih učinkov (SG 002 in EMD 034) proučili hemodinamske učinke enkratnih peroralnih odmerkov nikorandila (40 mg, 60 mg, 80 mg) pri skupno 21 bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred II in IV po NYHA), ki jih je bilo mogoče ovrednotiti z vidika farmakodinamike. Študija SG 002 je bila odprta nekontrolirana študija, EMD 034 pa dvojno slepa randomizirana navzkrižna študija. Na podlagi hemodinamskih rezultatov so zaključili, da je imel nikorandil ugoden učinek pri ovrednotenih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP), saj je zmanjšal obremenjenost in izboljšal delovanje srčne črpalke.

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

Zmanjšanje predobremenitve je bilo sorazmerno pomembnejše kot zmanjšanje sistoličnega bremena. Učinek na vensko kapacitivnost je bil manjši kot pri uporabi nitratov. Pri odmerkih 40 in 60 mg so opazili posturalno hipotenzijo, ki se je sicer pojavila samo po prvem odmerjanju.

Vendar pa ni na voljo nobenih podatkov o učinkovitosti večkratnih peroralnih odmerkov nikorandila pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III–IV po NYHA.

Prav tako manjkajo klinični podatki o varnosti uporabe nikorandila pri srčnem popuščanju razreda III–IV po NYHA. Odbor CHMP je zato zahteval, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom vključijo navedbo, da je treba nikorandil pri tej populaciji uporabljati previdno.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nikorandil lahko povzroči hiperkaliemijo. Hiperkaliemija se redko pojavi pri uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil. Večja verjetnost je, da se pojavi pri bolnikih z določenimi dejavniki tveganja, na primer pri tistih, ki prejemajo dodatke kalija ali diuretike, ki zadržujejo kalij.

Sočasna uporaba nikorandila z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko tako zaradi sinergističnega učinka poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Nikorandil lahko povzroči tudi razjede v prebavilih, perforacijo in krvavitev, zato lahko sočasna uporaba nikorandila in nesteroidnih protivnetnih zdravil zaradi sinergističnega učinka poveča tveganje za razjede v prebavilih, perforacijo in krvavitev. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko povzročijo klinično pomembne poškodbe prebavil in s tem povečajo incidenco krvavitev v zgornjih prebavilih ter perforacij, čeprav so resni zapleti in smrt relativno redki. Prav tako so povezana s poškodbami distalnega tankega črevesa in debelega črevesa.

Odbor CHMP je zato priporočil, da se v to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila vključi navedba o medsebojnem delovanju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in pri tem doda sklic na poglavje 4.4.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z acetilsalicilno kislino, za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov ali protivnetno zdravljenje, obstaja povečano tveganje za resne zaplete, kot so razjede v prebavilih, perforacija in krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Kadar se nikorandil uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, ki lahko zvišajo ravni kalija, se priporoča previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Odbor CHMP je priporočil tudi, da se v povzetek glavnih značilnosti zdravila vključijo informacije o odsotnosti farmakodinamičnih interakcij med nikorandilom in acenokumarolom s sklicem na poglavje 4.4, da se zdravnike opozori na tveganje za razjede in posledične krvavitve.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

To poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je bilo usklajeno, tako da so bile vključene ustrezne razpoložljive informacije.

Dodano je bilo pojasnilo mehanizma delovanja nikorandila kot nikotinamidestra, besedilo pa usklajeno.

Nikorandil je vazodilatator z dvojnimi mehanizmom delovanja, ki povzroči relaksacijo gladkih toničnih mišic krvnih žil, tako v venskem kot v arterijskem delu krvnih žil. Učinkuje tako, da odpira kalijeve kanalčke. Aktivacija kalijevih kanalčkov povzroči hiperpolarizacijo žilne celične membrane, ki ima relaksacijski učinek na mišice arterij, posledici pa sta dilatacija arterij in zmanjšanje sistoličnega bremena. Poleg tega ima aktivacija kalijevih kanalčkov tudi zaščitne učinke na srce, ki posnemajo ishemično prekondicioniranje.

S pomočjo nitratne skupine nikorandil sprošča tudi gladke mišice krvnih žil, zlasti v venskem sistemu, tako da zviša ravni cikličnega gvanozinmonofosfata v celicah. To povzroči povečano zbiranje krvi v kapacitivnih žilah, s čimer se zmanjša predobremenitev.

Dokazano je tudi, da ima nikorandil neposreden učinek na koronarne arterije, tako na normalne kot stenozne predele, ne da bi pri tem povzročil kradežni pojav. Poleg tega znižanje končnega diastoličnega tlaka in napetosti v stenah zmanjša ekstravaskularno komponento žilnega upora. Rezultat na koncu je izboljšano ravnovesje kisika v miokardiju in izboljššan dotok krvi v poststenotične predele miokardija.

Poleg tega so študije *in vitro* ter *in vivo* pokazale, da ima nikorandil spazmolitično delovanje in preprečuje nadaljnje koronarne spazme, povzročene z metaholinom ali noradrenalinom.

Nikorandil nima neposrednega učinka na kontraktilnost miokardija.

Rezultati študije IONA so bili povzeti z enakim besedilom za obe skupini zdravil. Študija IONA je bila randomizirana dvojno slepa s placebom kontrolirana študija, v kateri je sodelovalo 5126 bolnikov, starejših od 45 let, s kronično stabilno angino pectoris, ki so prejeli standardna zdravila proti angini pectoris in pri katerih je obstajalo veliko tveganje za srčno-žilne dogodke zaradi srčnega infarkta v preteklosti, premostitvene operacije koronarnih arterij, bolezni koronarnih arterij, potrjene z angiografijo, ali pozitivnega obremenitvenega testa v preteklih dveh letih. Poleg tega je bil prisoten še eden od naslednjih dejavnikov: hipertrofija levega prekata na EKG-ju, iztisni delež levega prekata $\leq 45\%$ ali končni diastolični premer > 55 mm, starost ≥ 65 let, sladkorna bolezen, hipertenzija, periferna žilna bolezen ali cerebrovaskularna bolezen.

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

To poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je bilo usklajeno, tako da so bile vključene ustrezne razpoložljive informacije.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

To poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je bilo usklajeno, tako da so bile vključene ustrezne razpoložljive informacije. Dodano je bilo pojasnilo o vplivu na zmanjšano plodnost in o embriotoksičnosti ter perinatalni in postnatalni toksičnosti.

Označevanje

Označevanje je bilo med postopkom pregledano. Vključene niso bile nobene spremembe.

Navodilo za uporabo

Po spremembi povzetka glavnih značilnosti zdravila je bilo ustrezno spremenjeno tudi navodilo za uporabo. Končno besedilo navodila za uporabo je potrdil odbor CHMP.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

V zaključku je odbor CHMP na podlagi ocene predlogov in odgovorov imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom ter razprave v odboru potrdil usklajene sklope dokumentov z informacijami o zdravilu za zdravilo Ikorel in povezana imena ter zdravilo Dancor in povezana imena.

Ob upoštevanju naslednjega:

- namen napotitve je bila uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- odbor je na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave v odboru ocenil povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom,

je odbor CHMP menil, da se razmerje med koristmi in tveganji zdravila Okorel in povezanih imen ter zdravila Dancor in povezanih imen šteje za ugodno. Sprejel je pozitivno mnenje, v katerem je priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, za katera so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo opredeljeni v Prilogi III k mnenju odbora CHMP o zdravilu Ikorel in povezanih imenih ter zdravilu Dancor in povezanih imenih (glejte Prilogo I).