

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Ikorel och associerade namn, samt Dancor och associerade namn (se bilaga I)

Nicorandil är ett kärilvidgande medel som används vid behandling av angina. Nicorandil har en dubbel verkningsmekanism som ger avslappning i glatt muskulatur. En kaliumkanalsöppnande verkan ger arteriell kärilvidgning, vilket minskar afterload, medan nitratkomponenten främjar venös relaxation och minskar preload. Nicorandil har en direkt effekt på kranskärlen utan att leda till ett "steal"-fenomen. Den sammanlagda verkan förbättrar blodflödet till post-stenotiska områden och syrgasbalansen i hjärtmuskeln. Läkemedlen Ikorel och Dancor är registrerade och marknadsförs i följande medlemsstater i EU: Danmark, Frankrike, Irland, Nederländerna, Portugal, Storbritannien och Österrike. De finns i EU också under andra produktamn: Adancor, Angicor och Nicorandil Zentiva. Nicorandil syntetiserades och utvecklades av Chugai Pharmaceutical Co., Ltd 1975 som en produkt som framkallar kranskärlsvidgning.

Till följd av medlemsstaternas skilda nationella beslut om godkännandet av Ikorel och associerade namn och Dancor och associerade namn togs dessa produkter upp på listan över produkter vars produktresuméer skulle harmoniseras, vilket begärdes av samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)). Europeiska kommissionen underrättade sekretariatet till Europeiska läkemedelsmyndigheten/ kommittén för humanläkemedel (EMA/CHMP) om en formell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att åtgärda skillnaderna mellan den nationellt godkända produktinformationen för dessa produkter så att de harmoniseras inom hela EU.

Möten före hänskjutningen hölls mellan EMA och innehavarna av godkännande för försäljning. CHMP skickade en frågelista till innehavarna av godkännande för försäljning, med hänvisning till de avvikande avsnitten i produktresumén. Flera avsnitt i produktresumén bedömdes och omformulerades. Här nedan sammanfattas de huvudsakliga ämnen som diskuterades för harmoniseringen av produktresuméns olika avsnitt.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

i. Angina pectoris

Nicorandil har dubbla farmakologiska effekter; aktivering av ATP-känsliga inåt-likriktande kaliumkanaler samt (liknande nitroglycerin) ökning av produktionen av salpetersyra. Nettoeffekten är minskad ventrikulär preload och afterload.

Effekten i det kliniska programmet byggde på mätningen av frekvenserna av verkan mot angina-attacker vid ansträngningsprov. Det främsta objektiva effektkriteriet var ansträngningsförmåga rapporterad i form av tiden till anginans debut, total ansträngningstid och tiden till 1 mm ST-segmentdepression. Utöver sina effekter mot angina tros nicorandil ha hjärtskyddande egenskaper.

Flera kliniska studier ⁽¹⁾·⁽²⁾·⁽³⁾·⁽⁴⁾ på patienter med angina pectoris har visat att behandling med nicorandil 10 och 20 mg två gånger dagligen förlänger tiden fram till ischemins debut under ansträngning samt den totala ansträngningstiden.

Nicorandils antiischemiska effekt verkar jämförbar med den av diltiazem, nifedipin, nitrater och propranolol.

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

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

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

⁽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.

Halveringstiden på 6 till 8 timmar möjliggör dosering två gånger dagligen, och totala dagliga doseringar mellan 10 och 40 mg har varit effektiva hos patienter med kronisk stabil angina.

Nicorandil uppvisar en övergripande måttlig effekt när det gäller förbättrad ansträngningsförmåga jämfört med placebo och verkar jämförbar med andra behandlingar mot angina.

I de aktuella riktlinjerna från European Society of Cardiology (ESC) för hantering av stabil angina pectoris ⁽⁵⁾ från 2013 ges följande rekommendationer för användningen av nicorandil under farmakologisk behandling för att förbättra symtom och/eller minska ischemin hos patienter med stabil angina:

- Vid intolerans mot betablockerare eller dålig effekt, sätt in monoterapi med en kalciumkanalblockerare (CCB): använd långverkande nitrat, eller nicorandil (klass I, bevisnivå C).
- Om CCB-monoterapi eller -kombinationsbehandling (CCB med betablockerare) misslyckas, byt ut CCB mot ett långverkande nitrat eller nicorandil. Se till att undvika nitrattolerans (klass IIb, bevisnivå C).

Efter att ha beaktat ovanstående fann CHMP att nicorandil vid behandling av symtomatisk stabil angina bör betraktas som andra linjens behandling. Den föreslagna indikationen bör ändras som följer:

<Fantasinamn> är indicerat hos vuxna för symtomatisk behandling av patienter med stabil angina pectoris som otillräckligt kontrolleras av eller har en kontraindikation eller intolerans mot förstahandsmedlen mot angina (t.ex. betablockerare och/eller kalciumantagonister).

ii. Förebyggande av kardiovaskulära händelser hos patienter med stabil kranskärslsjukdom (CHD)

Effekten av nicorandil på den kardiovaskulära risken hos patienter med stabil angina vilar främst på den pivotala IONA-studien ⁽⁶⁾ och den understödjande Nishimura-studien ⁽⁷⁾ (2009) där alltför få patienter skrevs in för att korrekt bedöma effekten på effektmåten morbiditet-mortalitet. I andra studier fanns inga inskrivna patienter med stabil angina, varför de inte är relevanta för utvärderingen av dess effekt vid behandlingen av angina.

IONA är den enda studien som visar att nicorandil har en gynnsam effekt i samband med standardbehandling mot angina på förebyggandet av kardiovaskulära händelser hos patienter med stabil angina. Men det primära effektmåttet är svagt eftersom det innefattar kriteriet "minskad sjukhusinläggning", vilket är ett subjektivt kriterium för kardiovaskulärt förebyggande hos patienter med kranskärslsjukdom (CHD) med angina. Kombinationen av de tre heterogena kriterierna i detta primära effektmått, kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och sjukhusinläggning, drivs dessutom främst av minskad sjukhusinläggning som har mycket låg signifikans ($p=0,014$). Vidare uppnår inte det sekundära effektmåttet, kombinationen kardiovaskulär död och hjärtinfarkt, statistisk signifikans och bekräftar därigenom det primära effektmåttets svaghet och irrelevans. Dessutom begränsas denna studie av den inskrivna populationen med låg revaskularisering.

IONA-studien utfördes vid en tid när vårdstandarden för behandling av patienter med CHD skiljde sig från den som gäller idag vad gäller revaskularisering, strategier mot angina osv., vilket medför att ingen slutsats kan dras om förebyggandet av kardiovaskulära händelser hos CHD-patienter med angina.

Tillgängliga data om kardiovaskulärt förebyggande tyder på att nicorandil kan ha en gynnsam effekt när det gäller minskad kardiovaskulär risk, främst genom minskad sjukhusinläggning. Men eftersom stor osäkerhet råder kring denna förebyggande effekt kan ingen rekommendation utfärdas och ingen sådan indikation stödjäs. De biverkningar som observerats efter godkännandet för försäljning överväger

⁽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

dessutom den marginella nyttan med förebyggande av kardiovaskulära händelser hos patienter med stabil angina. Till följd av brist på lämpliga data finner CHMP därför att denna indikation inte stöds.

Samtidigt som IONA-studien inte ger tillräckligt stöd för en förebyggande indikation, ger de samlade uppgifterna, inräknat IONA, gott stöd för den ovan föreslagna nya symtomatiska indikationen.

Det var därför CHMP:s uppfattning att det inte fanns ytterligare stöd för indikationen kardiovaskulärt förebyggande.

Avsnitt 4.2 - Dosering och administreringsätt

I de flesta studier användes 10 mg två gånger dagligen och därefter 20 mg två gånger dagligen. Följaktligen analyserades effektmåtten för doseringen 20 mg två gånger dagligen.

I en studie utförd av Meany och kollegor ⁽⁸⁾ (1989) med 46 patienter jämfördes nicorandil 10 mg två gånger dagligen och 20 mg två gånger dagligen med placebo. Nicorandil 10 mg två gånger dagligen var i denna studie lika effektivt som 20 mg två gånger dagligen när det gäller ökad tid till anginans debut och minskad tid till 1 mm ST-depression. Nicorandil 20 mg var effektivare när det gäller sänkt systoliskt blodtryck i vila (SBP) och ökad total ansträngningsbörda (55 procent mot 94 procent). På grund av det låga antalet inskrivna patienter i studien kunde ingen slutsats dras när det gäller effekten av 10 mg två gånger dagligen mot 20 mg två gånger dagligen.

Den identifierade betydande risken för ulceration (gastrointestinalkanalen, hud, slemhinnor, könsorgan och ögon) samt perforationer, fistlar och abscesser har varit känd och övervakad sedan 1997. Det verkar som att de flesta fallen, förutom gastrointestinala sår, rapporterades vid en högre dos än 20 mg/dag. Biverkningar såsom gastrointestinala sår, hudsår och gastrointestinal blödning ökar kraftigt vid 40 mg per dag. Antalet patienter som behandlas med nicorandil per dosering är inte tillgängligt, varför det är okänt huruvida en dosreducering skulle leda till minskad ulceration utan brist på effekt.

Sammanfattningsvis verkar dosen på 20 mg två gånger dagligen öka risken för ulceration och inte garantera en säker användning för symtomatisk behandling. Följaktligen, eftersom ingen av de utförda studierna visade på effekt vid doser under 20 mg två gånger dagligen, och eftersom toxiciteten är dosberoende och uppträder vid 20 mg två gånger dagligen, bör indikationen av säkerhetsskäl begränsas till andra linjens behandling såsom rekommenderas i avsnitt 4.1.

Risken för ulcerationer fastställdes främst baserat på mottagna säkerhetsrapporter i samband med den marknadsförda produkten. Räknade händelser presenterades enligt de olika dagliga doserna i den tidigare periodiska säkerhetsrapporten för nicorandil (rapporteringsperiod 1 mars 2010 till 28 februari 2013).

Vad gäller ulceration verkar tidig diagnos av ulcerationer och utsättning av nicorandil vara den lämpligaste åtgärden som leder till läkning och ett snabbt tillfrisknande. Att tidigt diagnostisera och identifiera nicorandil-behandling som en möjlig orsak till uppkomsten av ulceration är med nuvarande kunskapsnivå det bästa sättet att förebygga svårare ulceration och säkerställa tillfrisknande. Informationen/utbildningen för att vinna kunskap som tillåter denna diagnos är den hittills bästa identifierade åtgärden för riskminimering.

Steget att införa en retrospektiv bedömning som del av farmakovigilansplanen är en förutsättning för att verkligen förstå de faktorer som leder till utvecklingen av ulcerationer.

Dessutom planerar innehavarna av godkännande för försäljning redan en säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts, en retrospektiv studie baserad på en patientkohort. Målsättningarna är bestämning av ulcerationsfrekvenserna hos patienter som behandlas med nicorandil (inräknat men inte begränsat till

⁽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.

gastrointestinalkanalen, hud, ögon, slemhinnor, ändtarm; ensamt eller på flera ställen), liksom efterföljande erosion, perforation, blödning, abscessbildning, fistlar och försenad sårhäkning i en verklig livssituation; tillsammans med identifiering av högriskundergrupper, övriga riskfaktorer samt en dos- och tidseffektbedömning.

Resultaten av denna säkerhetsstudie väntas under första kvartalet 2015. På samma gång finner CHMP att det vid ulcerationer verkar som att tidig diagnos av ulcerationen och utsättning av nicorandil är den åtgärd som bäst leder till läkning och ett snabbt tillfrisknande.

Enligt riskhanteringsplanen som bedömts separat i ett förfarande för arbetsdelning ⁽⁹⁾ planeras redan att ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) med betoning av risken för ulceration sprids inom alla medlemsstater. CHMP anser att detta DHPC-brev även bör innehålla information om de viktigaste modifieringarna av produktinformationen i enlighet med resultatet av detta harmoniseringsförfarande; detta bör beslutas på nationell nivå av varje behörig myndighet för sig, om så anses nödvändigt. För enhetlighetens skull bör innehavarna av godkännande för försäljning lämna in ett gemensamt DHPC-brev, om så krävs av den nationella myndigheten. Innehavarna av godkännande för försäljning bör utvärdera effekten av detta DHPC-brev efter att det utsänts.

CHMP noterade att den dagliga dosen för asiatiska patienter underskrider den som definierats för europeiska patienter. De europeiska och asiatiska utvecklingsplanerna har utförts oberoende av varandra i de två olika populationerna.

Såsom framgår av den aktuella ICH-vägledningen om "Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data" från 1998 är utvärderingen av farmakokinetiken och farmakodynamiken och deras jämförbarhet i de tre större rasgrupper som är mest relevanta för ICH-regionerna (asiater, svarta, kaukasier) avgörande för registreringen av läkemedel i ICH-regionerna.

Vid fem (5) mg nicorandil två gånger dagligen sågs ingen objektiv förbättring i utförd ansträngning jämfört med placebo. Den statistiskt signifikanta överlägsenheten av en enda dos på 5 mg jämfört med placebo sågs inte som relevant belegg för effekt efter upprepad dosering, eftersom detta bara var fråga om en akut administrering, och det inte var målet för studien. Detta står i kontrast till doseringsschemat i Japan, där 5 mg två gånger dagligen är rekommenderad startdos.

Dosen på 5 mg som har effekt på japanska patienter har dock visat sig orsaka måttliga hemodynamiska förändringar. Förutom en möjlig skillnad i svaret mellan kaukasier och japaner (vad gäller vikt) var dessutom de flesta studier, för vilka 5 mg-dosen två gånger dagligen bestämdes, öppna okontrollerade protokollstudier. Vidare har japanska studier med dubbelblind randomiserad kontrollerad utformning använt högre enstaka doser, dvs. 10 eller 30 mg nicorandil.

Följaktligen verkade doser på 10 och 20 mg två gånger dagligen vara den bästa kompromissen mellan effekt och klinisk acceptans. Dessa doser användes därför i alla större kontrollerade prövningar. Det kan i allmänhet sägas att behandlingen bör utföras med lägsta effektiva dos.

Därför kunde inte den dagliga 20 mg-dosen generaliseras. Den dagliga dosen hos asiatiska patienter kan inte extrapoleras till de europeiska patienterna, vilket erkänns av CHMP.

Specialpopulationer

Patienter med kranskärlsjukdom (CHD)

Ingen dosrekommendation föreslås för att förebygga CHD-biverkningar och produktinformationen anpassades i enlighet därmed. Dosrekommendationen för att förebygga CHD-biverkningar hos patienter med stabil angina pectoris har avlägsnats från produktresumén.

⁽⁹⁾ Förfarande UK/H/xxx/WS147 planeras vara slutfört tidigast till slutet av maj 2015 the earliest.

Pediatriska patienter

Enligt riktlinjen om produktresuméer (från september 2009) ska den information som finns om pediatrika patienter sammanfattas med hjälp av vissa standardiserade uttalanden i avsnitt 4.2. Följande fras rekommenderades vad gäller pediatrika populationer:

<Fantasinamn> rekommenderas inte för pediatrika patienter eftersom dess säkerhet och effekt inte har fastställts i denna patientgrupp.

Administreringsätt

Detta avsnitt förtydligades genom meddelandet att tablettorna inte får avlägsnas ur blisterremsan förrän de ska intas (med korshänvisningar till avsnitt 4.4 och 6.4) eftersom de påverkas av fukt samt meddelandet om försvunnen effekt vid födointag.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Det fanns inga större avvikelser mellan de befintliga ordalydelserna i de olika produktresuméerna. Två kontraindikationer gällande risken för akut lungödem och hypovolemi lades dock till i detta avsnitt.

Avsnitt 4.4 - Varningar och försiktighet

Initialt lades brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas till som en kontraindikation. Detta byggde dock på begränsade belägg via litteraturen (¹⁰) (Ekanayaka, 2014).

Nicorandil kan delvis verka genom nitratdelen, som förefaller utlösa methemoglobinemi genom en oxidationsprocess. Det är dock CHMP:s uppfattning att oxidationsprocessens nivå kanske inte är kliniskt relevant eftersom bara ett enda fall av methemoglobinemi har rapporterats vid användning av nicorandil. En kontraindikation anses därför inte vara motiverad, men CHMP kräver att ett varningsmeddelande införs. Detta meddelande ska återge att nicorandil bör användas med försiktighet hos patienter med brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas, eftersom detta kan orsaka methemoglobinemi baserat på den teoretiska mekanismen av utlösning av denna process genom metabolisering av organiska nitrater med följden att nitriter bildas.

Två hemodynamiska studier (SG 002 och EMD 034) undersökte dessutom de hemodynamiska effekterna av orala engångsdoser av nicorandil (40 mg, 60 mg, 80 mg) på sammanlagt 21 farmakodynamiskt lämpliga patienter med svår hjärtinsufficiens (NYHA klass III och IV). SG 002-studien var en öppen, okontrollerad studie och EMD 034-studien var en dubbelblind randomiserad cross over-studie. De hemodynamiska resultaten ledde till slutsatsen att nicorandil orsakade en gynnsam effekt hos patienter som utvärderats med kronisk hjärtinsufficiens (CHF) genom en avlastande effekt och förbättring av hjärtpumpfunktionen.

Reduceringen av preload var proportionellt viktigare än redueringen av afterload. Effekten på venös kapacitans var mindre än med nitrater. Postural hypotension observerades, men bara efter den första administreringen, oavsett om denna var på 40 eller 60 mg.

Tillgängliga uppgifter saknas dock om effekten av upprepad oral administrering av nicorandil till patienter med hjärtinsufficiens tillhörande klasserna NYHA III–IV.

Kliniska uppgifter saknas om säkerheten vid användning av nicorandil vid hjärtinsufficiens av NYHA III–IV. CHMP bad därför innehavarna av godkännande för försäljning att inkludera ett uttalande om att nicorandil bör användas med försiktighet i en sådan population.

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

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nicorandil kan orsaka hyperkalemi. Hyperkalemi är mindre vanligt vid användning av NSAID-medel och är vanligare hos patienter med specifika riskfaktorer, t.ex. de som får kaliumtillskott eller kaliumsparande diuretika.

Samtidig administrering av nicorandil med NSAID-medel kan därför öka risken för hyperkalemi till följd av en synergieffekt.

Nicorandil kan även ge upphov till gastrointestinala sår, perforation och blödning, varför samtidig administrering av nicorandil med NSAID-medel kan öka risken för gastrointestinala sår, perforation och blödning till följd av en synergieffekt. NSAID-medel kan ge kliniskt betydande skador i gastrointestinalkanalen, öka blödningsincidensen i övre gastrointestinalkanalen och öka perforationsincidensen, även om allvarliga komplikationer och dödsfall är relativt sett mindre vanliga. De har även förknippats med skador i distala tunntarmen och kolon.

Ett uttalande om interaktionen med NSAID-medel rekommenderades därför av CHMP för detta avsnitt av produktresumén, dessutom med en korshänvisning till avsnitt 4.4.

Hos patienter som samtidigt får NSAID-medel inräknat acetylsalicylsyra för både kardiovaskulärt förebyggande och antiinflammatoriska doseringar finns en förhöjd risk för svåra komplikationer såsom gastrointestinala sår, perforation och blödning (se avsnitt 4.4).

Försiktighet tillråds när nicorandil används i kombination med andra läkemedel som kan höja kaliumhalterna (se avsnitt 4.4 och 4.8).

CHMP rekommenderade även att produktresumén bör återge informationen om frånvaron av farmakodynamisk interaktion mellan nicorandil och acenocoumarol, med en korshänvisning till avsnitt 4.4 för att hänvisa läkaren till risken för ulcerationer och förknippad blödning.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Detta avsnitt i produktresumén har harmoniserats för att innefatta den relevanta tillgängliga informationen.

Nicorandils verkningsmekanism som en nikotinamidester förtydligades och ordalydelsen harmoniserades.

Nicorandil är ett kärilvidgande medel med dubbel verkningsmekanism, vilket leder till avslappning i glatt tonisk kärilmuskulatur i både venösa och arteriella delar av kärlen. Det har en kaliumkanalsöppnande effekt. Denna aktivering av kaliumkanalerna orsakar en hyperpolarisering av kärlets cellmembran med en arteriellt muskelavslappande effekt, vilket leder till arteriell dilatation och reducering av afterload. Dessutom leder aktiveringen av kaliumkanalerna till hjärtskyddande effekter som liknar ischemisk förhandskonditionering.

Nicorandils nitratdel orsakar också relaxation i slät kärilmuskulatur, särskilt i vensystemet via en ökning av intracellulärt cykliskt guanosinmonofosfat (GMP). Detta resulterar i en ökad ansamling i kapacitanskärlen med minskad preload.

Nicorandil har visat sig utöva en direkt effekt på kranskärlen, både på normala och stenotiska segment, utan att leda till ett "steal"-fenomen. Sänkningen av det slutdiastoliska trycket och väggtensionen minskar dessutom den extravaskulära komponenten av det vaskulära motståndet. Detta leder slutligen till förbättrad syrgasbalans i hjärtmuskeln och förbättrat blodflöde i de post-stenotiska områdena av hjärtmuskeln.

Nicorandil har vidare uppvisat spasmolytisk aktivitet i både in vitro- och in vivo-studier och vänder på utvecklingen av koronarspasm orsakad av metakolin eller noradrenalin.

Nicorandil har ingen direkt effekt på hjärtmuskeln kontraktilitet.

Resultaten av IONA-studien sammanfattades med samma ordalydelse för båda produktgrupperna. Sammanfattningsvis var IONA-studien en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utfördes på 5 126 patienter över 45 års ålder med kronisk stabil angina, som behandlades med standardbehandlingar mot angina och löpte hög risk för kardiovaskulära händelser, antingen definierade som tidigare hjärtinfarkt, eller kranskärlsbypassoperation, eller kranskärlssjukdom bekräftad genom angiografi, eller ett positivt ansträngningsprov under de föregående två åren. Dessutom gällde ett av följande: vänsterkammarmhypertrofi på EKG, vänsterkammarejektionsfraktion ≤ 45 procent, eller en slutdiastolisk storlek på > 55 mm, ålder ≥ 65 , diabetes, hypertoni, perifer kärlsjukdom, eller cerebrovaskulär sjukdom.

Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper

Detta avsnitt i produktresumén har harmoniserats för att förtydliga och harmonisera den relevanta tillgängliga informationen.

Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

Detta avsnitt i produktresumén har harmoniserats för att innefatta den relevanta tillgängliga informationen. Nedsättningen av fertilitet samt embryotoxiciteten och peri- och postnatal toxicitet förtydligades.

Märkning

Märkningen granskades under detta förfarande. Inga ändringar infördes.

Bipacksedel

Efter alla ändringar i produktresumén infördes även ändringar i bipacksedeln. Ordalydelsen i den slutgiltiga bipacksedeln antogs av CHMP.

Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Sammanfattningsvis och på grundval av bedömningen av förslagen och svaren från innehavarna av godkännande för försäljning och efter diskussionerna i kommittén antog CHMP harmoniserade uppsättningar av produktinformationens handlingar för Ikorel och associerade namn och Dancor och associerade namn.

Skälen är följande:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslogs av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts utifrån den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.

CHMP ansåg att nytta-riskförhållandet för Ikorel och associerade namn och Dancor och associerade namn befinns vara gynnsamt. CHMP antog ett positivt yttrande och rekommenderade ändring i villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III i CHMP:s yttrande för Ikorel och associerade namn och Dancor och associerade namn (se bilaga I).