

## **II pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

### ***Ikorel* un *Dancor* un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)**

Nikorandils ir vazodilatators, ko lieto stenokardijas ārstēšanai. Nikorandilam piemīt divkārsšs darbības mehānisms, kas izraisa asinsvadu gludo muskuļu atslābšanu. Kālija kanālu atvēršana nodrošina artēriju paplašināšanos, kas samazina pēcslodzi, bet nitrātu sastāvdaļa veicina vēnu atslābšanu un priekšslodzes samazināšanos. Nikorandilam piemīt tieša ietekme uz koronārām artērijām, neizraisot apzagšanas fenomenu. Vispārējā darbība uzlabo asins plūsmu uz apvidiem, kas atrodas aiz stenozes, un skābekļa līdzsvaru miokardā. *Ikorel* un *Dancor* ir reģistrētas un tiek tirgotas šādās Eiropas Savienības dalībvalstīs: Austrijā, Dānijā, Francijā, Īrijā, Nīderlandē, Portugālē un Apvienotajā Karalistē. Tās Eiropas Savienībā ir pieejamas arī ar citiem tirdzniecības nosaukumiem: *Adancor*, *Angicor* un *Nicorandil Zentiva*. Nikorandilu sintezēja un izstrādāja *Chugai Pharmaceutical Co., Ltd* 1975. gadā kā zāles, kas izraisa koronāro asinsvadu paplašināšanos.

Tā kā nacionālā līmenī dalībvalstis par *Ikorel* un *Dancor* un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrāciju bija pieņēmušas atšķirīgus lēmumus, šīs zāles bija iekļautas to zāļu sarakstā, kurām pēc Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas (*CMDh*) lūguma jāveic zāļu aprakstu (*ZA*) saskaņošana. Eiropas Komisija informēja Eiropas Zāļu aģentūras/Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*EMA/CHMP*) sekretariātu par oficiālo pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības starp nacionāli reģistrēto zāļu informāciju iepriekš minētajām zālēm un tādējādi saskaņotu to visā Eiropas Savienībā.

Pirms pārskatīšanas notika *EMA* un reģistrācijas apliecības īpašnieku kopējas sanāksmes. *CHMP* nosūtīja jautājumu sarakstu reģistrācijas apliecības īpašniekam, norādot uz zāļu aprakstu apakšpunktiem, kuros atrodamas atšķirības. Vairākus zāļu apraksta apakšpunktus novērtēja un pārfrāzēja. Turpmāk apkopoti galvenie punkti, kas apspriesti saistībā ar dažādu zāļu apraksta apakšpunktu saskaņošanu.

#### **4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas**

##### *i. Stenokardija*

Nikorandilam piemīt divkārsša farmakoloģiska ietekme; pret ATF jutīgo uz iekšpusi vērsto kālija kanālu aktivizācija un (līdzīgi nitroglicerīnam) pastiprināta slāpekļa oksīda veidošanās. Kopējā ietekme ir kambaru priekšslodzes un pēcslodzes samazināšanās.

Iedarbīgumu klīniskajā programmā noteica, novērtējot antianginālo lēkmju rādītāju slodzes testos. Galvenais objektīvais iedarbīguma rādītājs bija slodzes panesamība, par ko ziņots kā par laiku līdz stenokardijas sākumam, kopējo slodzes ilgumu un laiku līdz 1 mm lielai ST segmenta depresijai. Uzskata, ka papildus antianginālajām īpašībām nikorandilam piemīt arī kardioprotektīvas īpašības.

Vairākos klīniskos pētījumos<sup>1,2,3,4</sup> pacientiem ar stenokardiju pierādīts, ka ārstēšana ar 10 mg un 20 mg nikorandila divreiz dienā paildzina laiku līdz išēmijas sākumam slodzes laikā un kopējo slodzes ilgumu.

Nikorandila antiišēmiskā aktivitāte ir salīdzināma ar diltiazemam, nifedipīnam, nitrātiem un propranololam piemītošo antiišēmisko ietekmi.

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

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

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

<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.

Pusperiods ir 6–8 stundas, tādēļ šīs zāles var lietot divreiz dienā, un pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju efektīva bijusi kopējā dienas deva robežās no 10 līdz 40 mg.

Kopumā nikorandilam salīdzinājumā ar placebo piemīt mērens iedarbīgums, uzlabojot slodzes panesamību, un tas ir salīdzināms ar citiem antiangināliem līdzekļiem.

Spēkā esošajās Eiropas Kardiologu biedrības (ESC) 2013. gada vadlīnijās par stabilas stenokardijas ārstēšanu<sup>5</sup> sniegti šādi ieteikumi par nikorandila lietošanu farmakoterapijā, lai mazinātu simptomus un/vai išēmiju pacientiem ar stabilu stenokardiju:

- beta blokatoru nepanesamības vai vāja iedarbīguma gadījumā jāmēģina monoterapija ar kalcija kanālu blokatoriem (KKB): jālieto ilgstošas darbības nitrāts vai nikorandils (I klase, C pierādījumu līmenis);
- ja kalcija kanālu blokatora monoterapija vai kombinēta terapija (kalcija kanālu blokators kopā ar beta blokatoru) ir neveiksmīga, kalcija kanālu blokators jāaizstāj ar ilgstošas darbības nitrātu vai nikorandilu. Jāievēro piesardzība, lai izvairītos no pierašanas pie nitrātiem (IIb klase, C pierādījumu līmenis).

Ņemot vērā iepriekš minēto, CHMP uzskatīja, ka simptomātiskas stabilas stenokardijas ārstēšanai nikorandils jāuzskata par otrās izvēles zālēm. Ierosinātā indikācija jāformulē šādā veidā:

*<Piešķirtais nosaukums> ir indicēts pieaugušajiem simptomātiskai stabilas stenokardijas terapijai pacientiem, kuru stāvoklis nav pietiekami kontrolēts vai kuriem pirmās izvēles antianginālie līdzekļi (piemēram, beta blokatori un/vai kalcija antagonisti) ir kontrindicēti vai vērojama to nepanesamība.*

## ii. Kardiovaskulāro traucējumu profilakse pacientiem ar stabilu koronāro sirds slimību (KSS)

Nikorandila iedarbīgums kardiovaskulārā riska gadījumā pacientiem ar stabilu stenokardiju ir pamatots galvenokārt ar pivotālo pētījumu IONA<sup>6</sup> un atbalstošo pētījumu Nishimura<sup>7</sup> (2009. g.), kurā bija iekļauts pārāk maz pacientu, lai atbilstoši novērtētu iedarbīgumu uz saslimstības un mirstības mērķa kritērijiem. Citos pētījumos nebija iekļauti pacienti ar stabilu stenokardiju, un tādējādi tie nav nozīmīgi, vērtējot zāļu iedarbīgumu stenokardijas ārstēšanā.

IONA ir vienīgais pētījums, kurā pierādīta nikorandila labvēlīgā ietekme saistībā ar standarta antianginālo terapiju, veicot kardiovaskulāro traucējumu profilaksi pacientiem ar stabilu stenokardiju. Tomēr primārais mērķa kritērijs ir vājš, jo tas ietver kritēriju "hospitalizācijas samazināšana", kas ir subjektīvs kardiovaskulārās profilakses kritērijs pacientiem ar koronāro sirds slimību (KSS) un pacientiem ar stenokardiju. Turklāt šī primārā mērķa kritērija trīs heterogēno kritēriju – kardiovaskulārā nāve, miokarda infarkts (MI) un hospitalizācija – salikumu nosaka galvenokārt hospitalizācijas samazināšanās ar nelielu ticamību ( $p = 0,014$ ). Turklāt sekundārais mērķa kritērijs, kardiovaskulārās nāves un miokarda infarkta salikums, nerasniedz statistiski

ticamu līmeni un tādējādi apstiprina primārā mērķa kritērija vājumu un nenozīmību. Turklāt šī pētījuma ierobežojums ir tajā iekļautā populācija ar sliktiem revaskularizācijas rādītājiem.

IONA pētījums bija veikts laikā, kad aprūpes standarts, ārstējot pacientus ar koronāro sirds slimību, no revaskularizācijas, antianginālās stratēģijas u. c. viedokļa bija citāds nekā šobrīd, un tas neļauj izdarīt secinājumu par kardiovaskulāro traucējumu profilaksi koronārās sirds slimības pacientam ar stenokardiju.

<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

Pieejamie kardiovaskulārās profilakses dati var liecināt par nikorandila labvēlīgu ietekmi, mazinot kardiovaskulāro risku, galvenokārt samazinot hospitalizāciju. Tomēr būtiskas neskaidrības par šo profilaktisko ietekmi neļauj sniegt ieteikumus un nevar kalpot par atbalstu šādai indikācijai. Turklāt pēcreģistrācijas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības pārsniedz nelielo ieguvumu no kardiovaskulāro traucējumu profilakses pacientiem ar stabilu stenokardiju. Tādēļ *CHMP* uzskata, ka šo indikāciju nevar atbalstīt atbilstošu datu neesamības dēļ.

Lai gan *IONA* pētījums nesniedz atbilstošu atbalstu profilakses indikācijai, visi dati kopumā, to vidū *IONA*, sniedz labu atbalstu jaunai iepriekš minētai simptomātiskai indikācijai.

Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka kardiovaskulārās profilakses indikācija vairs nav atbalstāma.

#### **4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids**

Lielākā daļa pētījumu bija veikta, lietojot 10 mg divreiz dienā un pēc tam 20 mg divreiz dienā. Tādējādi mērķa kritēriji bija analizēti devai 20 mg divreiz dienā.

Vienā *Meany and colleagues*<sup>8</sup> (1989. g.) pētījumā ar 46 pacientiem 10 mg un 20 mg nikorandila divreiz dienā salīdzināja ar placebo. Šajā pētījumā 10 mg nikorandila divreiz dienā laiku līdz stenokardijas sākumam palielināja un laiku līdz ST segmenta depresijai par 1 mm samazināja tikpat efektīvi kā 20 mg divreiz dienā. 20 mg nikorandila efektīvāk pazemināja sistolisko asinsspiedienu (SAS) miera stāvoklī un palielināja kopējo fiziskas slodzes panesamību (attiecībā 55 % pret 94 %). Ņemot vērā šajā pētījumā iesaistīto nelielo pacientu skaitu, nebija iespējams izdarīt secinājumu par 10 mg divreiz dienā iedarbīgumu salīdzinājumā ar 20 mg divreiz dienā iedarbīgumu.

Taču ir atzīts nozīmīgs konstatētais čūlu veidošanās (kuņģa–zarnu traktā, uz ādas gļotādām, dzimumorgāniem un acīs) un perforācijas, kā arī fistulu un abscesu rašanās risks, un tas tiek uzraudzīts kopš 1997. gada. Konstatēts, ka vairumā gadījumu, izņemot kuņģa–zarnu trakta čūlas, par to ziņots, lietojot lielāku devu par 20 mg dienā. Lietojot 40 mg dienā, būtiski palielinās tādu nevēlamo blakusparādību kā čūlu kuņģa–zarnu traktā, ādas čūlu un kuņģa–zarnu trakta asiņošanas sastopamība. Informācija par to, cik pacientu ārstēti ar konkrēto nikorandila devu, nav pieejama; tādējādi nav zināms, vai devas samazināšana ļautu samazināt čūlu veidošanos, neietekmējot iedarbīgumu.

Tātad konstatēts, ka 20 mg divreiz dienā palielina čūlu veidošanās risku un negarantē drošu lietošanu simptomātiskai ārstēšanai. Tā kā neviens no veiktajiem pētījumiem neliecina par iedarbīgumu, lietojot par 20 mg divreiz dienā mazāku devu, un, tā kā toksicitāte ir atkarīga no devas un rodas, lietojot 20 mg divreiz dienā, drošuma apsvērumu dēļ indikācija ir jāierobežo, un tai jāietver tikai otrās izvēles terapija, kā ieteikts 4.1. apakšpunktā.

Čūlu veidošanās risks noteikts, galvenokārt pamatojoties uz drošuma ziņojumiem, kas saņemti saistībā ar tirgū pieejamām zālēm. Gadījumu skaits norādīts nikorandila iepriekšējā periodiskajā ziņojumā par zāļu drošumu (ziņojuma periods no 2010. gada 1. marta līdz 2013. gada 28. februārim), lietojot citādas dienas devas.

Čūlu veidošanās kontekstā piemērotākais pasākums, kas nodrošina sadzīšanu un tūlītēju atveseļošanos, ir agrīna čūlu diagnosticēšana un nikorandila lietošanas pārtraukšana. Pašreizējās zināšanas liecina, ka agrīna diagnostika un nikorandila terapijas atzīšana par iespējamo čūlu veidošanās cēloni ir labākais veids, kā novērst smagāku čūlu veidošanos un nodrošināt atveseļošanos. Informācijas sniegšana/izglītošana, lai iegūtu zināšanas, kas ļauj noteikt šo diagnozi, ir labākais līdz šim konstatētais riska mazināšanas pasākums.

<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.

Retrospektīvas novērtēšanas posms farmakovigilances plāna ietvaros ir priekšnoteikums pilnīgai izpratnei par faktoriem, kas izraisa čūlu veidošanos.

Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieki jau plāno *PASS* – retrospektīvu pacientu kohortas pētījumu. Mērķi ir kvantitatīvi novērtēt čūlu rašanos ar nikorandilu ārstētiem pacientiem (tostarp, bet ne tikai kuņģa–zarnu traktā, uz ādas, acīs, uz gļotādām un anālajā apvidū; vienā vai vairākās vietās), kā arī turpmākas erozijas, perforāciju, asiņošanu, abscesu veidošanos, fistulas un vēlinu brūču dzīšanu reālas dzīves apstākļos; vienlaikus atklāt arī augstam riskam pakļautas apakšgrupas, citus riska faktorus un novērtēt devas un laika ietekmi.

*PASS* rezultāti ir gaidāmi 2015. gada pirmajā ceturksnī. Tomēr *CHMP* atzīst, ka čūlu veidošanās kontekstā piemērotākais pasākums, kas nodrošina sadzīšanu un tūlītēju atveseļošanos, ir agrīna čūlu diagnosticēšana un nikorandila lietošanas pārtraukšana.

Saskaņā ar riska pārvaldības plānu, kas novērtēts atsevišķi darba dalīšanas procedūrā<sup>9</sup>, jau ir plānots visās dalībvalstīs izplatīt vēstuli veselības aprūpes speciālistiem, kurā uzsvērts čūlu veidošanās risks. *CHMP* uzskata, ka vēstulē veselības aprūpes speciālistiem jāsniedz arī informācija par galvenajām izmaiņām zāļu informācijā pēc šīs saskaņošanas procedūras noslēgšanas; par to jālemj nacionālā līmenī katrai kompetentajai iestādei, ja nepieciešams. Vienveidības nodrošināšanai reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāizplata kopīga vēstule veselības aprūpes speciālistiem, ja to pieprasa valsts kompetentā iestāde. Pēc izsūtīšanas reģistrācijas apliecības īpašniekiem jānovērtē šīs vēstules veselības aprūpes speciālistiem ietekme.

*CHMP* ņēma vērā, ka dienas deva aziātiem ir mazāka, nekā noteikts Eiropas pacientiem. Eiropas un Āzijas izstrādes plāni ir īstenoti neatkarīgi divās dažādās populācijās.

Kā norādīts pašlaik spēkā esošajās 1998. gadā sagatavotajās *ICH* pamatnostādņēs "Etniskie faktori ārvalstu klīnisko datu pieņemamības izvērtēšanā", lai reģistrētu zāles *ICH* reģionos, obligāti nepieciešama farmakokinētikas un farmakodinamikas un to salīdzināmības novērtēšana trīs galvenajām, *ICH* reģioniem visnozīmīgākajām rasēm (aziāti, melnās un baltās rases pārstāvji).

Lietojot 5 mg nikorandila divreiz dienā, nav pierādīts objektīvs slodzes panesamības uzlabojums, salīdzinot ar placebo. Statistiski ticamo vienreizējas 5 mg devas pārākumu pār placebo neuzskatīja par nozīmīgu iedarbīguma pierādījumu pēc atkārtotas zāļu lietošanas, jo šī deva bija lietota tikai akūti, un šāda lietošanas veida izpēte nebija pētījuma mērķis. Tas ir pretēji Japānā izmantotajai dozēšanas shēmai, kur 5 mg divreiz dienā ir ieteicamā sākumdeva.

Lai gan 5 mg deva ir aktīva japāņu izcelsmes pacientiem, pierādīts, ka tā izraisa mērenas hemodinamikas izmaiņas. Turklāt, ņemot vērā iespējamās atbildes reakcijas atšķirības starp baltās rases pārstāvjiem un japāņiem (saistībā ar ķermeņa masu), lielākā daļa pētījumu, kuros vērtēja devu 5 mg divreiz dienā, bija atklāti, nekontrolēti pētījumi. Turklāt japāņiem veiktos dubultmaskētos, nejaušinātos, kontrolētos pētījumos ir lietotas lielākas reizes devas, t. i., 10 mg vai 30 mg nikorandila.

Līdz ar to konstatēja, ka devas 10 mg un 20 mg divreiz dienā ir labākais kompromiss starp iedarbīgumu un klīnisko pieņemamību. Tādēļ šīs devas lietoja visos lielajos kontrolētajos pētījumos. Kopumā var norādīt, ka ārstēšanai jāizmanto mazākā efektīvā deva.

Tādēļ 20 mg dienas devu nevar vispārināt. Āzijas izcelsmes pacientiem noteikto dienas devu nevar ekstrapolēt uz Eiropas pacientiem; to atzīst arī *CHMP*.

## **Īpašas populācijas**

*Pacienti ar koronāro sirds slimību (KSS)*

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

Ierosinājums par ieteicamo devu koronārās sirds slimības epizožu profilaksei nav sniegts; veikta zāļu informācijas atbilstoša pielāgošana. No zāļu apraksta dzēsta ieteicamā deva koronārās sirds slimības epizožu profilaksei pacientiem ar stabilu stenokardiju.

#### *Bērni*

Saskaņā ar vadlīniju par zāļu aprakstiem (datēta ar 2009. gada septembri) pieejamā informācija par bērniem jāapkopo, 4.2. apakšpunktā izmantojot dažas standarta frāzes. Attiecībā uz bērniem ieteica izmantot šādu frāzi:

*<Piešķirtais nosaukums> nav ieteicams lietot bērniem, jo šo zāļu drošums un iedarbīgums šajā pacientu grupā nav pierādīts.*

#### **Lietošanas veids**

Šo apakšpunktu padarīja skaidrāku, norādot, ka tabletes no blistera drīkst izņemt tikai tieši pirms lietošanas (ar savstarpēju atsauci uz 4.4. un 6.4. apakšpunktu), jo tās ietekmē mitrums, un pieminēja ietekmes neesamību, lietojot kopā ar uzturu.

#### **4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas**

Būtisku atšķirību starp esošo formulējumu dažādos zāļu aprakstos nebija. Tomēr šajā apakšpunktā pievienoja divas kontrindikācijas, kas saistītas ar akūtas plaušu tūskas un hipovolēmijas risku.

#### **4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Sākotnēji kā kontrindikācija bija norādīts glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes trūkums. Taču šī kontrindikācija bija pamatota ar ierobežotiem literatūrā pieejamiem pierādījumiem<sup>10</sup> (Ekanayaka, 2014).

Nikorandils var daļēji darboties ar nitrātu daļas starpniecību, kas, šķiet, oksidācijas procesa rezultātā izraisa methemoglobinēmiju. Taču CHMP uzskata, ka oksidācijas procesa līmenis var nebūt klīniski nozīmīgs, jo saistībā ar nikorandila lietošanu ziņots tikai par vienu methemoglobinēmijas gadījumu. Tādēļ šo kontrindikāciju neuzskata par pamatotu, tomēr CHMP pieprasa iekļaut brīdinājumu. Tam jāatspoguļo, ka nikorandils piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes trūkums, jo tas var izraisīt methemoglobinēmiju saistībā ar teorētisku mehānismu, kad šo procesu ierosina organisko nitrātu metabolisms, kā rezultātā veidojas nitrīti.

Turklāt divos hemodinamikas pētījumos (SG 002 un EMD 034) ir pētīta vienreizēju perorālu nikorandila devu (40 mg, 60 mg, 80 mg) hemodinamiskā ietekme kopumā 21 farmakodinamiski novērtējamam pacientam ar smagu sirds mazspēju (III un IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas). SG 002 pētījums bija atklāts, nekontrolēts pētījums, un EMD 034 pētījums bija dubultmaskēts, nejaušināts, krustenisks pētījums. Pamatojoties uz hemodinamikas rezultātiem, izdarīja secinājumu, ka nikorandils rada labvēlīgu ietekmi novērtētajiem pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), izraisot slodzi mazinošu ietekmi un uzlabojot sirds sūkņa funkciju.

Priekšslodzes samazināšanās proporcionāli bija nozīmīgāka nekā pēcslodzes samazināšanās. Ietekme uz venozo kapacitāti bija mazāka nekā nitrātiem. Novēroja ortostatisku hipotensiju, lai gan tikai pēc pirmās lietošanas reizes, lietojot 40 mg vai 60 mg.

Taču nebija pieejami dati par nikorandila atkārtotas perorālas lietošanas iedarbīgumu pacientiem ar III–IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas.

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

Klīnisku datu par nikorandila lietošanas drošumu pacientiem ar III–IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas nav. Tādēļ CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekiem iekļaut informāciju, norādot, ka šajā populācijā nikorandils jālieto piesardzīgi.

#### **4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nikorandils var izraisīt hiperkaliēmiju. Lietojot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, hiperkaliēmija rodas reti. Tās iespējamība ir lielāka pacientiem, kuriem ir specifiski riska faktori, piemēram, tiem, kuri lieto kālija papildterapiju vai kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus.

Tādēļ nikorandila lietošana vienlaikus ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem var palielināt hiperkaliēmijas risku sinerģistiskas ietekmes dēļ.

Nikorandils var izraisīt arī kuņģa–zarnu trakta čūlas, perforāciju un asiņošanu; tādēļ nikorandila lietošana vienlaikus ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem var palielināt kuņģa–zarnu trakta čūlu, perforācijas un asiņošanas risku sinerģistiskas ietekmes dēļ. Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi var izraisīt klīniski nozīmīgu kuņģa–zarnu trakta bojājumu, palielinot asiņošanas kuņģa–zarnu trakta augšdaļā un perforācijas sastopamību, lai gan nopietnas komplikācijas un nāve ir sastopama salīdzinoši reti. Tie ir saistīti arī ar tievo zarnu distālās daļas un resnās zarnas bojājumu.

Tādēļ šim zāļu apraksta apakšpunktam CHMP ieteica tekstu par mijiedarbību ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, ievietojot arī krustenisku atsauci uz 4.4. apakšpunktu.

*Pacientiem, kuri vienlaikus saņem nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, to vidū acetilsalicilskābi gan kardiovaskulārai profilaksei, gan pretiekaisuma devās, ir palielināts smagu komplikāciju, piemēram, kuņģa–zarnu trakta čūlu, perforācijas un asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).*

*Lietojot nikorandilu kombinācijā ar citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni, ieteicama piesardzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).*

Tāpat CHMP ieteica zāļu aprakstā iekļaut informāciju par farmakodinamiskas mijiedarbības neesamību starp nikorandilu un acenokumarolu, ietverot krustenisku atsauci uz 4.4. apakšpunktu, lai informētu ārstu par čūlu veidošanās un ar to saistītas asiņošanas risku.

#### **5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības**

Šo zāļu apraksta apakšpunktu saskaņoja, iekļaujot nozīmīgu pieejamo informāciju.

Izskaidroja nikorandila kā nikotīnamīda estera darbības mehānismu un saskaņoja tekstu.

Nikorandils ir vazodilatators ar divkāršu darbības mehānismu, kas izraisa gludo tonisko asinsvadu muskuļu atslābšanu gan venozajā, gan arteriālajā asinsvadu daļā. Tas izraisa kālija kanālu atvēršanos. Šī kālija kanālu aktivizācija izraisa asinsvadu šūnu membrānu hiperpolarizāciju ar artēriju muskuļus atslābinošu ietekmi, tādējādi izraisot artēriju paplašināšanos un pēcslodzes samazināšanos. Turklāt kālija kanālu aktivizācija izraisa kardioprotektīvu ietekmi, kas ir līdzīga išēmiskai prekondicionēšanai.

Ar nitrāta daļu nikorandils atslābina arī asinsvadu gludos muskuļus, īpaši venozajā sistēmā, palielinot intracelulārā cikliskā guanozīna monofosfāta (GMF) daudzumu. Tā rezultātā palielinās asiņu daudzums kapacitātes asinsvados un samazinās priekšslodze.

Pierādīts, ka nikorandilam piemīt tieša ietekme uz koronārajām artērijām – gan normālajiem, gan stenotiskajiem segmentiem, neizraisot apzagsšanas fenomenu. Turklāt beigu diastoliskā spiediena pazemināšana un sienīgas sprieguma samazināšana mazina asinsvadu pretestības ekstravaskulāro komponenti. Tā rezultātā uzlabojas skābekļa līdzsvars miokardā un asins plūsma aiz stenozes esošajos miokarda apvidos.

Nikorandilam pierādīta arī spazmolītiska iedarbība gan *in vitro*, gan *in vivo* pētījumos, un tas novērš metaholīna vai noradrenālīna izraisīto koronāro asinsvadu spazmu.

Nikorandilam nepiemīt tieša ietekme uz miokarda kontraktilitāti.

*IONA* pētījuma rezultātus apkopoja, izmantojot vienādu formulējumu abām zāļu grupām. *IONA* pētījums bija nejaušināts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, ko veica 5126 par 45 gadiem vecākiem pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju, kurus ārstēja ar standarta antiangināliem līdzekļiem un kuriem bija liels kardiovaskulāro traucējumu risks, kas definēts kā pārciests miokarda infarkts, iepriekš veikta koronāro artēriju šuntēšana, angiogrāfiski apstiprināta koronāro artēriju slimība vai pozitīvs slodzes testa rezultāts iepriekšējos divos gados. Turklāt spēkā bija viens no šiem kritērijiem: kreisā kambara hipertrofija elektrokardiogrammā, kreisā kambara izsviedes frakcija  $\leq 45\%$ , beigu diastoliskais izmērs  $> 55$  mm, vecums  $\geq 65$  gadi, cukura diabēts, hipertensija, perifēro asinsvadu slimība vai cerebrovaskulāra slimība.

## **5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības**

Šo zāļu apraksta apakšpunktu saskaņoja, izskaidrojot un saskaņojot nozīmīgu pieejamo informāciju.

## **5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošumu**

Šo zāļu apraksta apakšpunktu saskaņoja, iekļaujot nozīmīgu pieejamo informāciju. Sniedza skaidrojumu par fertilitātes traucējumiem un embriotoksicitāti, kā arī perinatālo un postnatālo toksicitāti.

## **Marķējuma teksts**

Šīs procedūras laikā pārskatīja marķējuma tekstu. Izmaiņas neveica.

## **Lietošanas instrukcija**

Atbilstoši visām izmaiņām zāļu aprakstā veica arī grozījumus lietošanas instrukcijā (LI). *CHMP* apstiprināja lietošanas instrukcijas galīgo tekstu.



### **Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosinājumu un atbilžu novērtēšanu un pēc apspriedēm Komitejā *CHMP* apstiprināja saskaņotus zāļu informācijas dokumentus *Ikorel* un *Dancor* un sinonīmisko nosaukumu zālēm.

Tā kā:

- pārskatīšanas mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju saskaņošana;
- zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju, ko piedāvāja reģistrācijas apliecības īpašnieki, izvērtēja, pamatojoties uz iesniegto dokumentāciju un zinātniskām apspriedēm Komitejā;

*CHMP* uzskatīja, ka *Ikorel* un *Dancor* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga, *CHMP* pieņēma pozitīvu atzinumu, iesakot veikt reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas, *Ikorel*, *Dancor* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju iekļaujot *CHMP* atzinuma III pielikumā.