

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Ikorel en verwante namen, en Dancor en verwante namen (zie bijlage I)

Nicorandil is een vaatverwijdend middel dat wordt gebruikt voor het behandelen van angina pectoris. Nicorandil biedt een dubbel werkingsmechanisme dat leidt tot ontspanning van het vasculaire gladde spierweefsel. Een kaliumkanaal openend effect zorgt voor arteriële vasodilatatie, waardoor de afterload afneemt, terwijl de nitraatcomponent veneuze relaxatie en afname van de preload bevordert. Nicorandil heeft een direct effect op de kransslagaders, zonder tot een 'steal'-fenomeen te leiden. Het algehele effect verbetert de bloedtoevoer naar poststenotische gebieden en de zuurstofbalans in het myocard. De geneesmiddelen Ikorel en Dancor zijn geregistreerd en op de markt in de volgende EU-lidstaten: Denemarken, Frankrijk, Ierland, Nederland, Oostenrijk, Portugal en het Verenigd Koninkrijk. Ze zijn in de EU ook verkrijgbaar onder andere handelsnamen: Adancor, Angicor en Nicorandil Zentiva. Nicorandil werd in 1975 door Chugai Pharmaceutical Co., Ltd gesynthesiseerd en ontwikkeld als een product dat coronaire vasodilatatie teweegbrengt.

Omdat er tussen de lidstaten duidelijke verschillen bestonden in de nationale besluiten over de registratie van Ikorel en verwante namen en Dancor en verwante namen, werden deze middelen opgenomen in de lijst met producten voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, op verzoek van de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMDh). De Europese Commissie heeft het secretariaat van het Europees Geneesmiddelenbureau/Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (EMA/CHMP) in kennis gesteld van een officiële verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG om de verschillen in de nationaal goedgekeurde productinformatie (PI) voor de bovengenoemde producten weg te nemen en daarmee de PI in de gehele EU te harmoniseren.

Er vonden inleidende vergaderingen plaats tussen het EMA en de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen (vergunninghouders). Het CHMP zond de vergunninghouders een vragenlijst toe waarin werd aangegeven in welke rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken de verschillen waren aangetroffen. Verschillende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken werden beoordeeld en geherformuleerd. Hieronder worden de belangrijkste punten inzake de harmonisatie van de verschillende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken samengevat.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

i. Angina pectoris

Nicorandil heeft dubbele farmacologische effecten: activering van ATP-gevoelige 'inward-rectifier' kaliumkanalen en (vergelijkbaar met nitroglycerine) verhoogde productie van stikstofdioxide. Het netto-effect is een afname van de ventriculaire preload en afterload.

De werkzaamheid in het klinische programma was gebaseerd op de meting van de frequentie van angina-aanvallen bij inspanningstests. Het belangrijkste objectieve werkzaamheids criterium was inspanningscapaciteit gerapporteerd in termen van tijd tot ontstaan van angina pectoris, totale inspanningsduur en tijd tot 1 mm ST-segmentdepressie. Naast de anti-angineuze eigenschappen zou nicorandil cardioprotectieve eigenschappen hebben.

Uit verschillende klinische onderzoeken^{1,2,3,4} bij patiënten met angina pectoris is gebleken dat behandeling met nicorandil 10 en 20 mg tweemaal daags de tijd tot het ontstaan van ischemie tijdens inspanning en de totale inspanningsduur verlengt.

De anti-ischemische activiteit van nicorandil lijkt vergelijkbaar te zijn met die van diltiazem, nifedipine, nitraten en propranolol.

De halfwaardetijd van 6 tot 8 uur maakt tweemaal daagse dosering mogelijk, en totale dagelijkse doseringen tussen 10 en 40 mg zijn bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris effectief geweest.

Over het geheel genomen vertoont nicorandil matige werkzaamheid bij het verbeteren van de inspanningscapaciteit versus placebo en lijkt het middel vergelijkbaar te zijn met andere anti-angineuze therapieën.

De huidige richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC) voor de behandeling van stabiele angina pectoris⁵ uit 2013 geven de volgende aanbevelingen voor het gebruik van nicorandil bij farmacologische therapie om symptomen te verbeteren en/of ischemie te verminderen bij patiënten met stabiele angina pectoris:

- Probeer in geval van bètablokker-intolerantie of slechte werkzaamheid monotherapie met een calciumkanaalblokker (CKB): gebruik langwerkend nitraat, of nicorandil (klasse I, bewijsniveau C).
- Als monotherapie of combinatietherapie met CKB (CKB met bètablokker) zonder succes is, vervang de CKB dan door een langwerkend nitraat of nicorandil. Wees voorzichtig om nitraattolerantie te vermijden (klasse IIb, bewijsniveau C).

Rekening houdend met het bovenstaande was het CHMP van mening dat voor de behandeling van symptomatische stabiele angina pectoris nicorandil in de tweede lijn dient te worden overwogen. De voorgestelde indicatie dient als volgt te worden herzien:

<Fantasienaam> is bij volwassenen geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris die onvoldoende onder controle zijn of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor eerstelijns anti-angineuze therapieën (zoals bètablokkers en/of calciumantagonisten).

ii. Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte (CHZ)

Het effect van nicorandil op het cardiovasculaire risico bij patiënten met stabiele angina pectoris is gebaseerd op het centrale onderzoek IONA⁶ en het ondersteunende onderzoek van Nishimura⁷

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.

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

(2009), waarbij een te klein aantal patiënten werd ingeschreven om het effect op morbiditeits- mortaliteitseindpunten juist te kunnen beoordelen. Omdat bij andere onderzoeken geen patiënten met stabiele angina pectoris werden ingeschreven, zijn deze niet relevant voor het evalueren van de werkzaamheid van het middel bij de behandeling van angina pectoris.

IONA is het enige onderzoek waaruit een gunstig effect van nicorandil in combinatie met standaard anti-angineuze therapie blijkt op de preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met stabiele angina pectoris. Het primaire eindpunt is echter zwak aangezien dit het criterium 'afname van ziekenhuisopname' omvat, wat een subjectief criterium is voor cardiovasculaire preventie bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) die angina pectoris hebben. Verder is de samenstelling van de drie heterogene criteria van dit primaire eindpunt, cardiovasculair overlijden, myocardinfarct (MI) en ziekenhuisopname, voornamelijk gebaseerd op afname van ziekenhuisopname met marginale significantie ($p=0,014$). Voorts bereikt het secundaire eindpunt, de samenstelling van cardiovasculair overlijden en MI, geen statistische

significantie en bevestigt het derhalve de zwakheid en irrelevantie van het primaire eindpunt. Daarnaast is dit onderzoek beperkt door de ingeschreven populatie met lage revascularisatie.

Het IONA-onderzoek werd uitgevoerd in een periode waarin de standaardzorg voor de behandeling van patiënten met CHZ anders was dan tegenwoordig in termen van revascularisatie, anti-angineuze strategieën etc. en hieruit kan geen conclusie worden getrokken over de preventie van cardiovasculaire voorvallen bij CHZ-patiënten met angina pectoris.

De beschikbare gegevens over cardiovasculaire preventie kunnen op een gunstig effect van nicorandil bij het verlagen van het cardiovasculaire risico duiden, voornamelijk door een afname van ziekenhuisopname. Door grote onzekerheid over dit preventieve effect kan echter geen aanbeveling worden gedaan en kan een dergelijke indicatie niet worden ondersteund. Daarnaast doen de ongewenste voorvallen die zijn waargenomen na het op de markt brengen het marginale voordeel bij de preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met stabiele angina pectoris teniet. Daarom is het CHMP van mening dat deze indicatie vanwege het gebrek aan geschikte gegevens niet wordt ondersteund.

Hoewel het IONA-onderzoek onvoldoende ondersteuning biedt voor de preventie-indicatie, biedt het geheel aan gegevens, inclusief IONA, goede ondersteuning voor de hierboven voorgestelde nieuwe symptomatische indicatie.

Het CHMP was daarom van mening dat de indicatie van cardiovasculaire preventie niet verder werd ondersteund.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

De meeste onderzoeken werden uitgevoerd met behulp van 10 mg tweemaal daags en daarna 20 mg tweemaal daags. Derhalve werden de eindpunten geanalyseerd voor de dosering 20 mg tweemaal daags.

Bij één door Meany *et al.*⁸ uitgevoerd onderzoek (1989) onder 46 patiënten werden nicorandil 10 mg tweemaal daags en 20 mg tweemaal daags vergeleken met placebo. Bij dat onderzoek was nicorandil 10 mg tweemaal daags even effectief als 20 mg tweemaal daags bij het verlengen van

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.

de tijd tot het ontstaan van angina pectoris en bij het verkorten van de tijd tot 1-mm ST-depressie. Nicorandil 20 mg was effectiever bij het verlagen van de systolische bloeddruk (SBD) in rust en bij het verhogen van de totale inspanningsbelasting (55% vs 94%). Gezien het lage aantal patiënten dat voor dit onderzoek werd ingeschreven kon geen conclusie over de werkzaamheid van 10 mg tweemaal daags vs 20 mg tweemaal daags worden getrokken.

Het belangrijke vastgestelde risico op ulceratie (gastro-intestinaal, dermaal, mucosaal, genitaal en oculair) en perforaties, fistels en abscessen wordt erkend en gecontroleerd sinds 1997. Het lijkt erop dat de meeste gevallen (behalve gastro-intestinale ulceraties) werden gemeld bij een hogere dosis dan 20 mg/dag. Er is sprake van een sterke toename in ongewenste voorvallen zoals gastro-intestinale ulceratie, dermale ulceratie en gastro-intestinale hemorragie die optreden bij 40 mg per dag. Het aantal met nicorandil behandelde patiënten per dosering is niet beschikbaar; het is daarom onbekend of een dosisverlaging een afname in ulceratie zonder gebrek aan werkzaamheid mogelijk zou maken.

Concluderend lijkt het erop dat de dosis van 20 mg tweemaal daags het risico op ulceratie verhoogt en niet garant staat voor een veilig gebruik voor symptomatische behandeling. Aangezien geen van de uitgevoerde onderzoeken werkzaamheid bij doses lager dan 20 mg tweemaal daags laat zien, en aangezien de toxiciteit dosisafhankelijk is en optreedt bij 20 mg tweemaal daags, dient de indicatie derhalve om veiligheidsredenen te worden beperkt tot tweedelijnsbehandeling, zoals aanbevolen in rubriek 4.1.

Dit risico op ulceraties werd voornamelijk vastgesteld op basis van veiligheidsverslagen die werden ontvangen in verband met het op de markt gebrachte product. Voor de verschillende dagelijkse doses werden voorvaltellingen gepresenteerd in het vorige periodieke veiligheidsverslag voor nicorandil (rapportageperiode 1 maart 2010–28 februari 2013).

In de context van ulceratie lijken vroegtijdige diagnose van ulceraties en afbouwen van nicorandil de meest adequate maatregel te zijn die leidt tot genezing en snel herstel. Afgaand op de huidige kennis zijn vroegtijdige diagnose en vaststelling van behandeling met nicorandil als mogelijke oorzaak van het optreden van ulceratie de beste manier om ernstige ulceratie te voorkomen en herstel te verzekeren. Het verstrekken van de informatie/voorlichting om de kennis te verkrijgen die deze diagnose mogelijk maakt is de beste risicobeperkende maatregel die tot nu toe is vastgesteld.

De stap van een retrospectieve beoordeling als onderdeel van het geneesmiddelenbewakingsplan is een absolute voorwaarde voor een gedegen inzicht in de factoren die leiden tot de ontwikkeling van ulceraties.

Daarnaast wordt door de vergunningshouders al een PASS (retrospectieve studie op basis van een patiëntencohort) gepland. De doelstellingen hiervan zijn om de ulceratiecijfers bij met nicorandil behandelde patiënten in de praktijk te kwantificeren (inclusief maar niet beperkt tot gastro-intestinale, dermale, oculaire, mucosale, anale locaties; alleen of op meerdere locaties), evenals daaropvolgende erosie, perforatie, hemorragie, abscesvorming, fistels en vertraagde wondgenezing; samen met vaststelling van subgroepen met hoog risico, andere risicofactoren, en een beoordeling van het dosis- en tijdseffect.

De resultaten van deze PASS worden in het eerste kwartaal van 2015 verwacht. Ondertussen wordt door het CHMP erkend dat, in de context van ulceratie, vroegtijdige diagnose van ulceraties en afbouwen van nicorandil de meest adequate maatregel lijken te zijn die leidt tot genezing en snel herstel.

Overeenkomstig het risicobeheersplan dat apart werd beoordeeld in een werkverdelingsprocedure⁹, is de verspreiding van een rechtstreeks schrijven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (DHPC) in alle lidstaten al gepland waarin het risico op ulceratie wordt benadrukt. Het CHMP is van oordeel dat de DHPC ook dient te informeren over de belangrijkste aanpassingen van de productinformatie volgens de uitkomst van deze harmonisatieprocedure; dit dient op nationaal niveau te worden beslist door elke bevoegde autoriteit (indien dit nodig wordt geacht). Ten behoeve van de consistentie dienen de vergunningshouders een gemeenschappelijke DHPC over te leggen (als dit door de nationale autoriteit wordt voorgeschreven). De vergunningshouders dienen de impact van deze DHPC te evalueren nadat deze is verstuurd.

Het CHMP merkte op dat de dagelijkse dosis bij Aziatische patiënten lager is dan de bij Europese patiënten vastgestelde dagelijkse dosis. De Europese en Aziatische ontwikkelingsplannen zijn onafhankelijk uitgevoerd bij de twee verschillende populaties.

Zoals aangegeven in het huidige ICH-richtsnoer met betrekking tot 'Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data' uit 1998 is evaluatie van de farmacokinetiek en farmacodynamiek en de vergelijkbaarheid hiervan in de drie belangrijkste raciale groepen die het meest relevant zijn voor de ICH-regio's (Aziatisch, negroïde, Kaukasisch) cruciaal voor de registratie van geneesmiddelen in de ICH-regio's.

Vijf (5) mg nicorandil tweemaal daags liet geen objectieve verbetering zien in inspanningsprestaties in vergelijking met placebo. De statistisch significante superioriteit van een enkelvoudige dosis van 5 mg ten opzichte van placebo werd niet beschouwd als relevant bewijs voor werkzaamheid na herhaalde dosering, aangezien het alleen acute toediening betrof en dit niet het doel van het onderzoek was. Dit is in contrast met het doseringsschema in Japan, waar 5 mg tweemaal daags de aanbevolen aanvangsdosis is.

Hoewel de dosis van 5 mg bij Japanse patiënten werkzaam was, bleek deze echter bescheiden hemodynamische veranderingen teweeg te brengen. Daarnaast waren, afgezien van een mogelijk verschil in respons tussen Kaukasisch en Japans (met betrekking tot gewicht), de meeste onderzoeken op basis waarvan de dosis van 5 mg tweemaal daags werd bepaald, open ongecontroleerde protocollen. Verder werd bij Japanse onderzoeken met een dubbelblind, gerandomiseerd gecontroleerd ontwerp gebruikgemaakt van hogere enkelvoudige doses, te weten 10 of 30 mg nicorandil.

Derhalve leken doses van 10 en 20 mg tweemaal daags het beste compromis op te leveren tussen werkzaamheid en klinische aanvaardbaarheid. Deze doses werden daarom bij alle belangrijke gecontroleerde proeven gebruikt. Over het algemeen kan worden gesteld dat de behandeling met de laagste werkzame dosis dient plaats te vinden.

Derhalve kon de dagelijkse dosis van 20 mg niet worden veralgemeend. De dagelijkse dosis bij Aziatische patiënten kan niet worden geëxtrapoleerd naar de Europese patiënten; dit wordt door het CHMP erkend.

Bijzondere populaties

Patiënten met coronaire hartziekte (CHZ)

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

Er wordt geen dosisaanbeveling voorgesteld voor preventie van CHZ-voorvallen en de productinformatie werd dienovereenkomstig aangepast. De dosisaanbeveling voor preventie van CHZ-voorvallen bij patiënten met stabiele angina pectoris is uit de samenvatting van de productkenmerken geschrapt.

Pediatrische patiënten

Overeenkomstig het Richtsnoer inzake samenvattingen van productkenmerken (uit september 2009) dient de beschikbare informatie over pediatrische patiënten te worden samengevat met een aantal standaardmededelingen in rubriek 4.2. Met betrekking tot de pediatrische populaties werd de volgende zin aanbevolen:

<Fantasiennaam> wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten aangezien de veiligheid en werkzaamheid hiervan bij deze patiëntengroep niet zijn vastgesteld.

Wijze van toediening

Deze rubriek werd verduidelijkt door aan te geven dat de tabletten tot de inname niet uit de doordrukstrip mogen worden verwijderd (met kruisverwijzingen naar de rubrieken 4.4 en 6.4) aangezien ze worden aangetast door vocht, en door melding te maken van de afwezigheid van het effect van voedselinname.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Er bestonden geen grote verschillen tussen de bestaande bewoordingen in de verschillende samenvattingen van de productkenmerken. Er werden echter twee contra-indicaties in verband met het risico op acuut longoedeem en hypovolemie toegevoegd in deze rubriek.

Paragraaf 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aanvankelijk werd gebrek aan glucose-6-fosfaat-dehydrogenase toegevoegd als contra-indicatie. Dit was echter gebaseerd op beperkt bewijs uit de literatuur¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Nicorandil kan deels werken door het nitraatdeel, dat via een oxidatieproces de uitlokkende factor lijkt te zijn voor methemoglobinemie. Het CHMP is echter van mening dat het niveau van het oxidatieproces mogelijk niet klinisch relevant is aangezien slechts één enkel geval van methemoglobinemie is gemeld bij gebruik van nicorandil. Daarom wordt een contra-indicatie niet gerechtvaardigd geacht maar wordt door het CHMP om een waarschuwing verzocht. Hieruit dient naar voren te komen dat nicorandil met voorzichtigheid dient te worden gebruikt bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie, aangezien dit kan leiden tot methemoglobinemie op basis van het theoretische mechanisme waardoor dit proces wordt geactiveerd door metabolisme van organische nitraten resulterend in de vorming van nitrieten.

Daarnaast werd bij twee hemodynamische studies (SG 002 en EMD 034) onderzoek gedaan naar de hemodynamische effecten van enkelvoudige orale doses nicorandil (40 mg, 60 mg, 80 mg) bij in totaal 21 farmacodynamisch evalueerbare patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV). Studie SG 002 was een niet-gecontroleerde open-labelstudie en studie EMD 034 was een dubbelblinde gerandomiseerde cross-over-studie. De hemodynamische resultaten leidden tot de conclusie dat nicorandil een gunstig effect had bij voor congestief hartfalen (CHF) geëvalueerde patiënten, door een ontlastend effect uit te oefenen en de cardiale pompfunctie te verbeteren.

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

De afname in preload was verhoudingsgewijs belangrijker dan die van de afterload. Het effect op de veneuze capaciteit was minder dan met nitraten. Hoewel dit alleen na de eerste toediening gebeurde, werd posturele hypotensie waargenomen (zowel bij 40 als 60 mg).

Er zijn echter geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van herhaalde orale toediening van nicorandil bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse III-IV.

Er is een gebrek aan klinische gegevens met betrekking tot de veiligheid van het gebruik van nicorandil bij hartfalen NYHA III-IV. Het CHMP verzocht daarom de vergunninghouders een mededeling op te nemen waarin wordt vermeld dat nicorandil bij een dergelijke populatie met voorzichtigheid dient te worden gebruikt.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nicorandil kan hyperkaliëmie induceren. Hyperkaliëmie komt bij gebruik van NSAID's niet vaak voor. De kans hierop is groter bij patiënten met specifieke risicofactoren, zoals patiënten die kaliumsupplementen of kaliumsparende diuretica krijgen.

Derhalve kan gelijktijdige toediening van nicorandil met NSAID's het risico op hyperkaliëmie als gevolg van een synergetisch effect verhogen.

Nicorandil kan ook gastro-intestinale ulceratie, perforatie en hemorragie teweegbrengen; derhalve kan gelijktijdige toediening van nicorandil met NSAID's het risico op gastro-intestinale ulceratie, perforatie en hemorragie als gevolg van een synergetisch effect verhogen. NSAID's kunnen klinisch belangrijke schade aan het maag-darmkanaal veroorzaken, waardoor de incidentie van bloedingen in het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal en perforatie toeneemt, hoewel ernstige complicaties en overlijden relatief weinig voorkomen. Ze zijn ook in verband gebracht met schade aan het distale gedeelte van de kleine darm en het colon.

Daarom werd door het CHMP voor deze rubriek van de samenvatting van de productkenmerken een mededeling met betrekking tot de interactie met NSAID's aanbevolen, waarbij ook een kruisverwijzing wordt gemaakt naar rubriek 4.4.

Bij patiënten die gelijktijdig NSAID's waaronder acetylsalicylzuur krijgen voor zowel cardiovasculaire preventie als anti-inflammatoire doseringen, bestaat een verhoogd risico op ernstige complicaties, zoals gastro-intestinale ulceratie, perforatie en hemorragie (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden wanneer nicorandil wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die de kaliumconcentratie kunnen verhogen (zie de rubrieken 4.4 en 4.8).

Het CHMP adviseerde ook om informatie over de afwezigheid van farmacodynamische interactie tussen nicorandil en acenocoumarol in de samenvatting van de productkenmerken op te nemen, met een kruisverwijzing naar rubriek 4.4 om de arts te wijzen op het risico op ulceraties en daarmee samenhangende bloedingen.

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

Deze rubriek van de samenvatting van de productkenmerken is geharmoniseerd om de relevante beschikbare informatie op te nemen.

Het werkingsmechanisme van nicorandil als nicotinamide-ester werd toegelicht en de bewoording werd geharmoniseerd.

Nicorandil is een vaatverwijdend middel met een dubbel werkingsmechanisme, dat leidt tot ontspanning van glad tonisch vasculair spierweefsel in zowel het veneuze als het arteriële deel van bloedvaten. Het middel heeft een kaliumkanaal openend effect. Deze activering van kaliumkanalen induceert hyperpolarisatie van het vasculaire celmembraan met een arterieel spierontspannend effect, wat leidt tot arteriële dilatatie en afterload-afname. Daarnaast leidt de activering van het kaliumkanaal tot cardioprotectieve effecten die lijken op ischemische pre-conditionering.

Vanwege het nitraatdeel ontspant nicorandil ook vasculair glad spierweefsel, met name in het veneuze systeem, via een toename van intracellulair cyclisch guanosinemonofosfaat (GMP). Dit resulteert in toegenomen 'pooling' in capaciteitsvaten met een afname van de preload.

Er is aangetoond dat nicorandil een direct effect heeft op de kransslagaders, zowel op normale als stenotische segmenten, zonder te leiden tot een 'steal'-fenomeen. Verder zorgt de verlaging van de einddiastolische druk en wandspanning voor een afname van de extravasculaire component van vaatweerstand. Dit resulteert uiteindelijk in een verbeterde zuurstofbalans in het myocard en verbeterde bloedstroming in de poststenotische gebieden van het myocard.

Verder heeft nicorandil spasmolytische activiteit vertoond bij zowel in-vitro- als in-vivostudies en heeft het door methacholine of noradrenaline geïnduceerd coronairspasme omgekeerd.

Nicorandil heeft geen direct effect op de myocardiale contractiliteit.

De resultaten van het IONA-onderzoek werden voor beide productgroepen met dezelfde bewoording samengevat. Samengevat was het IONA-onderzoek een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 5 126 patiënten van meer dan 45 jaar oud met chronische stabiele angina pectoris die werden behandeld met standaard anti-angineuze therapieën en een hoog risico hadden op cardiovasculaire voorvallen op basis van eerder myocardinfarct of een coronary bypass-operatie, of kransslagaderziekte bevestigd via angiografie, of een positieve inspanningstest in de voorafgaande twee jaar. Daarnaast was ook sprake van één van de volgende punten: linkerventrikelhypertrofie op het ECG, linkerventrikelejectiefractie $\leq 45\%$, of een eind-diastolische afmeting van $> 55\text{mm}$, leeftijd ≥ 65 , diabetes, hypertensie, perifere vaatziekte of cerebrovasculaire ziekte.

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

Deze rubriek van de samenvatting van de productkenmerken is geharmoniseerd om de relevante beschikbare informatie te harmoniseren en toe te lichten.

Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Deze rubriek van de samenvatting van de productkenmerken is geharmoniseerd om de relevante beschikbare informatie op te nemen. De aantasting van de vruchtbaarheid en de embryotoxiciteit en peri- en postnatale toxiciteit werden toegelicht.

Etikettering

Tijdens deze procedure werd de etikettering beoordeeld. Er werden geen veranderingen aangebracht.

Bijsluiter

Naar aanleiding van alle veranderingen in de samenvatting van de productkenmerken zijn er wijzigingen in de bijsluiter doorgevoerd. Het CHMP stemde in met de definitieve formulering van de bijsluiter.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Tot slot keurde het CHMP, op grond van de beoordeling van de voorstellen en de antwoorden van de vergunninghouders en na de discussies binnen het CHMP, geharmoniseerde sets van de productinformatiedocumenten voor Ikorel en verwante namen en Dancor en verwante namen goed.

Overwegende dat:

- de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende;
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die de vergunninghouders voorstelden, zijn beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP;

was het CHMP van mening dat de baten-risicobalans van Ikorel en verwante namen en Dancor en verwante namen gunstig is. Het CHMP stelde een positief advies vast en adviseerde de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen met betrekking tot de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zoals uiteengezet in bijlage III van het CHMP-advies voor Ikorel en verwante namen en Dancor en verwante namen (zie bijlage I).