

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Ikorel i nazw produktów związanych oraz produktu Dancor i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Nikorandyl jest lekiem rozszerzającym naczynia krwionośne stosowanym w leczeniu dusznicy. Wykazuje on podwójny mechanizm działania powodujący rozluźnienie mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Działanie polegające na otwieraniu kanałów potasowych rozszerza naczynia tętnicze, zmniejszając obciążenie następcze, podczas gdy składnik azotanowy sprzyja rozluźnieniu ścian naczyń żylnych i zmniejsza obciążenie wstępne. Nikorandyl wywiera bezpośredni wpływ na tętnice wieńcowe, nie wywołując zjawiska podkradania. Ogólne działanie leku prowadzi do poprawy przepływu krwi do regionów postenotycznych oraz równowagi tlenowej w mięśniu sercowym. Produkty lecznicze Ikorel i Dancor są zarejestrowane i dopuszczone do obrotu w następujących państwach członkowskich UE: Austria, Dania, Francja, Irlandia, Holandia, Portugalia i Wielka Brytania. Leki te dostępne są również w UE pod innymi nazwami handlowymi: Adancor, Angicor oraz Nicorandil Zentiva. Nikorandyl został zsyntetyzowany i opracowany przez firmę Chugai Pharmaceutical Co., Ltd w 1975 r. jako produkt powodujący rozszerzenie naczyń wieńcowych.

Z uwagi na rozbieżne decyzje podjęte przez poszczególne państwa członkowskie w sprawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Ikorel i nazw produktów związanych oraz produktu Dancor i nazw produktów związanych umieszczono je na liście produktów, których charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) należy ujednoclić. Zostało to zlecone przez grupę koordynacyjną ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh). Komisja Europejska powiadomiła sekretariat Europejskiej Agencji Leków / Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (EMA/CHMP) o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych wersji informacji o produkcie dla wymienionych wyżej produktów i w ten sposób ujednoczenia ich w całej UE.

Odbyło się posiedzenie przedarbitrażowe z udziałem EMA i podmiotów odpowiedzialnych. CHMP skierował do podmiotów odpowiedzialnych listę pytań, zwracając uwagę na punkty ChPL, w których istniały rozbieżności. Oceniono i zmieniono treść kilku punktów charakterystyki produktu leczniczego. Poniżej wyszczególniono główne omówione elementy dotyczące ujednoczenia poszczególnych punktów ChPL.

Punkt 4.1 — Wskazania do stosowania

i. Dusznicza bolesna

Nikorandyl wykazuje podwójne działanie farmakologiczne; aktywuje ATP-zależne dokomórkowe prostownicze kanały potasowe oraz (podobnie jak nitrogliceryna) zwiększa produkcję tlenu azotu. Efektem końcowym jest zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego komór serca.

Skuteczność leku oceniano w programie badań klinicznych w oparciu o pomiar częstości występowania ataków dusznicy w trakcie próby wysiłkowej. Głównym obiektywnym kryterium oceny skuteczności była zdolność wysiłkowa wyrażona jako czas do wystąpienia dusznicy, całkowity czas trwania wysiłku oraz czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm. Uważa się, że oprócz właściwości przeciwdławicowych nikorandyl wykazuje również właściwości kardioprotekcyjne.

W kilku badaniach klinicznych^{1,2,3,4} przeprowadzonych u pacjentów z dusznicą bolesną wykazano, że podawanie nikorandyli w dawkach 10 i 20 mg dwa razy na dobę wydłuża czas do wystąpienia niedokrwienia w trakcie wysiłku oraz całkowity czas wysiłku.

Wydaje się, że działanie przeciwniedokrwienne nikorandyli jest porównywalne z działaniem diltiazemu, nifedypiny, azotanów i propranololu.

Okres półtrwania wynoszący od 6 do 8 godzin umożliwia dawkowanie dwa razy na dobę, natomiast całkowite dawki dobowe wynoszące od 10 do 40 mg są skuteczne u pacjentów z przewlekłą stabilną dusznicą.

Ogólnie nikorandyl wykazuje umiarkowaną skuteczność w zwiększaniu zdolności wysiłkowej w porównaniu z placebo i wydaje się porównywalny z innymi lekami przeciwdławicowymi.

Obecne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology, ESC) z 2013 r. dotyczące leczenia stabilnej dusznicy bolesnej⁵ zawierają następujące zalecenia dotyczące stosowania nikorandyli w leczeniu farmakologicznym mającym na celu złagodzenie objawów i/lub zmniejszenie niedokrwienia u pacjentów ze stabilną dusznicą:

- w przypadku nietolerancji beta-blokerów lub małej skuteczności monoterapii z użyciem blokerów kanału wapniowego (CCB): należy stosować długo działający azotan lub nikorandyl (grupa I, poziom dowodu C);
- w przypadku niepowodzenia leczenia z zastosowaniem monoterapii CCB lub terapii skojarzonej (CCB i beta-bloker): blokery kanału wapniowego należy zastąpić długo działającym azotanem lub nikorandylem. Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia nietolerancji azotanu (grupa IIb, poziom dowodu C).

Uwzględniając powyższe czynniki, CHMP uznał, że nikorandyl należy uznać za lek drugiego rzutu w leczeniu objawowej stabilnej dusznicy. Proponowaną treść wskazania należy poddać następującej korekcie:

Produkt <Nazwa własna> jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowym u dorosłych pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną, u których dusznica jest niedostatecznie kontrolowana lub u których występuje nietolerancja bądź przeciwwskazanie do stosowania przeciwdławicowych leków pierwszego rzutu (takich jak beta-blokery i/lub antagoniści kanału wapniowego).

ii. Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (ang. coronary heart disease, CHD)

Skuteczność nikorandyli w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów ze stabilną dusznicą oparto przede wszystkim na wynikach badania głównego IONA⁶ oraz badania

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 Guermonprez 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

uzupełniającego Nishimura⁷ (2009), w których uczestniczyła zbyt mała liczba pacjentów, aby ocenić skuteczność w odniesieniu do punktów końcowych, takich jak zachorowalność i umieralność. W innych badaniach nie brali udziału pacjenci ze stabilną dusznicą, zatem badania te nie mają znaczenia dla oceny skuteczności tego produktu w leczeniu dusznicy.

Jedynie w badaniu IONA wykazano korzystne działanie nikorandylu stosowanego w standardowej terapii przeciwdławicowej w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów ze stabilną dusznicą. Jednak punkt końcowy jest słaby, gdyż obejmuje kryterium „zmniejszenie liczby przypadków hospitalizacji”, co stanowi subiektywne kryterium w ocenie zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z chorobą wieńcową (CHD), u których występuje dusznica. Ponadto połączenie 3 różnych kryteriów, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i hospitalizacji, w omawianym punkcie końcowym oparto głównie na zmniejszeniu liczby przypadków hospitalizacji o marginalnym znaczeniu ($p=0,014$). Co więcej, drugorzędowy punkt końcowy będący kombinacją zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego nie osiągnął

istotności statystycznej, zatem potwierdza fakt, iż pierwszorzędowy punkt końcowy jest słaby i nieistotny. Dodatkowo badanie to jest ograniczone przez populację uczestników o małym poziomie rewaskularyzacji.

Badanie IONA przeprowadzono w okresie, kiedy standard leczenia pacjentów z chorobą wieńcową różnił się od obecnie stosowanego pod względem rewaskularyzacji, strategii terapii przeciwdławicowej itp., i nie pozwala ono na wyciągnięcie wniosku dotyczącego zapobiegania zdarzeniom sercowym u pacjentów z chorobą wieńcową, u których występuje dusznica.

Dostępne dane dotyczące zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym mogą sugerować korzystne działanie nikorandylu w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, głównie poprzez zmniejszanie liczby przypadków hospitalizacji. Jednak poważne niepewności dotyczące tego działania zapobiegawczego nie pozwalają na sformułowanie jakichkolwiek zaleceń ani nie mogą uzasadnić takiego wskazania. Dodatkowo zdarzenia niepożądane odnotowane w danych zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu przewyższają marginalną korzyść w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów ze stabilną dusznicą. W związku z tym CHMP jest zdania, że wskazanie to nie jest uzasadnione z uwagi na brak odpowiednich danych.

Choć badanie IONA nie uzasadnia w odpowiedni sposób wskazania do stosowania w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym, to całość danych, w tym dane uzyskane w badaniu IONA, w odpowiedni sposób uzasadnia proponowane powyżej wskazanie do stosowania w leczeniu objawowym.

W związku z tym CHMP uznał, że wskazanie do stosowania w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym nie zostanie utrzymane.

Punkt 4.2 — Dawkowanie i sposób podawania

Większość badań prowadzono z zastosowaniem dawkowania 10 mg dwa razy na dobę, a następnie 20 mg dwa razy na dobę. W związku z tym analizę punktów końcowych przeprowadzono dla dawkowania 20 mg dwa razy na dobę.

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

W jednym badaniu prowadzonym przez Meany i wsp.⁸ (1989) z udziałem 46 pacjentów skuteczność nikorandyliu podawanego w dawkach 10 mg dwa razy na dobę i 20 mg dwa razy na dobę porównano z placebo. W badaniu tym dawka nikorandyliu wynosząca 10 mg dwa razy na dobę była równie skuteczna w wydłużaniu czasu do wystąpienia dusznicy oraz skracaniu czasu do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm jak dawka wynosząca 20 mg dwa razy na dobę. Nikorandyl podawany w dawce 20 mg skuteczniej zmniejszał spoczynkowe skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) i zwiększał całkowite obciążenie wysiłkowe (55% w porównaniu z 94%). Biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów objętych badaniem, nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków dotyczących skuteczności dawek wynoszących 10 mg dwa razy na dobę oraz 20 mg dwa razy na dobę.

Jednak w 1997 r. zidentyfikowano ważne ryzyko wystąpienia owrzodzenia (przewodu pokarmowego, skóry, błon śluzowych, narządów płciowych i oka), a także perforacji, przetoki oraz ropnia, i rozpoczęto jego monitorowanie. Wydaje się, że w większości przypadków owrzodzenia przewodu pokarmowego zgłaszano w przypadku stosowania dawek większych niż 20 mg/dobę. Obserwuje się znaczne zwiększenie liczby zdarzeń niepożądanych, takich jak owrzodzenie przewodu pokarmowego i skóry oraz krwawienie z przewodu pokarmowego, które występują przy dawce 40 mg na dobę. Brak jest dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów leczonych nikorandylem z uwzględnieniem wysokości dawki, zatem nie wiadomo, czy obniżenie dawki pozwoliłoby na zmniejszenie owrzodzenia bez zmniejszenia skuteczności leku.

Podsumowując, wydaje się, że dawka 20 mg dwa razy na dobę zwiększa ryzyko wystąpienia owrzodzenia i nie gwarantuje bezpiecznego stosowania leku w leczeniu objawowym. W związku z tym, z uwagi na fakt, że w żadnym z przeprowadzonych badań nie wykazano skuteczności dawek niższych niż 20 mg dwa razy na dobę oraz że toksyczność jest zależna od dawki i występuje po podaniu dawki 20 mg dwa razy na dobę, ze względów bezpieczeństwa wskazanie to należy ograniczyć wyłącznie do leczenia drugiego rzutu, zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w punkcie 4.1.

Ryzyko wystąpienia owrzodzeń ustalono głównie na podstawie raportów o bezpieczeństwie otrzymanych w związku z wprowadzonym do obrotu produktem. Liczbę zdarzeń niepożądanych z podziałem na różne dawki dobowe przedstawiono w poprzednim okresowym raporcie o bezpieczeństwie dotyczącym nikorandyliu (obejmującym okres od 1 marca 2010 r. do 28 lutego 2013 r.).

W przypadku owrzodzenia jego wczesne rozpoznanie oraz odstawienie nikorandyliu wydają się najbardziej odpowiednimi działaniami umożliwiającymi gojenie i szybki powrót do zdrowia. Przy obecnym stanie wiedzy najlepszym sposobem zapobiegania cięższym owrzodzeniom oraz zapewnienia powrotu do zdrowia jest wczesne rozpoznanie oraz identyfikacja stosowania nikorandyliu jako prawdopodobnej przyczyny wystąpienia owrzodzeń. Jak dotąd najlepszym działaniem służącym zminimalizowaniu ryzyka jest udostępnianie informacji/edukacja mająca na celu rozpowszechnianie wiedzy umożliwiającej takie rozpoznanie.

Etap obejmujący ocenę retrospektywną prowadzoną w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest warunkiem dokładnego zrozumienia czynników prowadzących do rozwoju owrzodzeń.

Dodatkowo podmioty odpowiedzialne zaplanowały, oprócz badania PASS, badanie retrospektywne z udziałem kohorty pacjentów. Celem badania jest obliczenie częstości występowania owrzodzeń u

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.

pacjentów leczonych nikorandylem (w tym np. owrzodzeń przewodu pokarmowego, skóry, oka, błon śluzowych, okolic odbytu; w jednym lub w wielu miejscach), a w dalszej kolejności nadżerek, perforacji, krwawienia, ropnia, przetoki oraz opóźnionego gojenia ran w warunkach życia codziennego, wraz z identyfikacją podgrup pacjentów wysokiego ryzyka, innych czynników ryzyka oraz oceną zależności czas-dawka.

Oczekuje się, że wyniki badania PASS będą dostępne w pierwszym kwartale 2015 r. W międzyczasie CHMP uznał, że w przypadku owrzodzenia jego wczesne rozpoznanie oraz odstawienie nikorandyli wydają się najbardziej odpowiednimi działaniami umożliwiającymi gojenie i szybki powrót do zdrowia.

Zgodnie z planem zarządzania ryzykiem, który oceniono oddzielnie w ramach procedury podziału pracy⁹, zaplanowano rozpowszechnienie we wszystkich państwach członkowskich pisma do personelu medycznego, w którym podkreślono ryzyko wystąpienia owrzodzeń. CHMP uznał, że pismo do personelu medycznego powinno również informować o głównych zmianach wprowadzonych do informacji o produkcie w następstwie tej procedury harmonizacji; w razie konieczności decyzję powinien podjąć właściwy organ na poziomie krajowym. W celu zachowania spójności podmioty odpowiedzialne powinny, na prośbę organu krajowego, wystosować wspólne pismo do personelu medycznego. Podmioty odpowiedzialne powinny dokonać oceny skutków rozesłania wspomnianego pisma.

CHMP zauważył, że dawka dobową stosowaną u pacjentów pochodzenia azjatyckiego jest niższa od dawki ustalonej dla pacjentów pochodzenia europejskiego. Plany opracowywania leku, europejski i azjatycki, realizowano w sposób niezależny w dwóch różnych populacjach pacjentów.

Zgodnie z treścią obecnych wytycznych ICH dotyczących „Czynników etnicznych w akceptacji zagranicznych prób klinicznych” z 1998 r. ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz ich porównywalność w obrębie przedstawicieli trzech głównych ras najbardziej istotnych dla regionów ICH (azjatyckiej, czarnej i kaukaskiej), ma krytyczne znaczenie dla rejestracji leków w tych regionach.

Podawanie nikorandyli w dawce pięć (5) mg dwa razy na dobę nie przyniosło żadnej obiektywnej poprawy w zakresie sprawności wysiłkowej w porównaniu z placebo. Nie uznano statystycznie istotnie większej skuteczności pojedynczej dawki 5 mg w porównaniu z placebo za istotny dowód potwierdzający skuteczność leku po podaniu dawki wielokrotnej, gdyż było to podanie jednorazowe, które nie stanowiło celu tego badania. Nie odpowiada to schematowi dawkowania stosowanemu w Japonii, gdzie jako dawkę początkową zaleca się 5 mg dwa razy na dobę.

Jednak choć dawka 5 mg wykazuje działanie u pacjentów pochodzenia japońskiego, wywołuje ona niewielkie zmiany hemodynamiczne. Dodatkowo oprócz możliwej różnicy w odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami rasy kaukaskiej i pacjentami pochodzenia japońskiego (w odniesieniu do masy ciała) większość badań, na podstawie których ustalono dawkę 5 mg dwa razy na dobę, stanowiły badania otwarte bez grupy kontrolnej. Ponadto w randomizowanych badaniach prowadzonych w Japonii metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną stosowano wyższe dawki pojedyncze nikorandyli, tj. 10 lub 30 mg.

W rezultacie wydaje się, że dawki wynoszące 10 i 20 mg dwa razy na dobę pozwoliły na osiągnięcie najlepszego kompromisu pomiędzy skutecznością a dopuszczalnością kliniczną. W związku z tym dawki te stosowano we wszystkich głównych badaniach klinicznych z grupą

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

kontrolną. Zasadniczo można stwierdzić, że leczenie powinno odbywać się z zastosowaniem najniższej skutecznej dawki.

W związku z tym uogólnienie dawki 20 mg na dobę nie było możliwe. Nie jest możliwa ekstrapolacja dziennej dawki stosowanej u pacjentów pochodzenia azjatyckiego na pacjentów pochodzenia europejskiego; fakt ten został odnotowany przez CHMP.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z chorobą wieńcową (CHD)

Brak jest zaleceń dotyczących proponowanej dawki do stosowania w zapobieganiu zdarzeniom związanym z CHD, a informacja o produkcie została odpowiednio dostosowana. Z ChPL usunięto zalecenia dotyczące dawkowania leku w zapobieganiu zdarzeniom związanym z CHD u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną.

Dzieci i młodzież

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ChPL (z września 2009 r.) należy podsumować dostępne informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży, stosując w tym celu standardowe oświadczenia zawarte w punkcie 4.2. Zalecono uwzględnienie następującego sformułowania dotyczącego grupy dzieci i młodzieży:

Nie zaleca się stosowania produktu <nazwa własna> u dzieci i młodzieży, gdyż nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Niniejszy punkt wyjaśniono, informując o tym, że tabletek nie należy wyjmować z blistra do czasu podania leku (z odniesieniami do punktów 4.4 i 6.4), gdyż mogą one ulegać wpływowi wilgoci, oraz wspominając o braku wpływu spożytego posiłku.

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

Nie stwierdzono znacznych rozbieżności w odniesieniu do obecnej treści zawartej w różnych wersjach ChPL. Jednak w punkcie tym dodano dwa przeciwwskazania dotyczące ryzyka wystąpienia ostrego obrzęku płucnego i hipowolemii.

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Początkowo do przeciwwskazań dodano niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej. Jednak przeciwwskazanie to oparto na ograniczonych danych pochodzących z piśmiennictwa¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

Działanie nikorandyłu może częściowo odbywać się za pośrednictwem grupy azotanowej, która wydaje się stanowić czynnik wywołujący methemoglobinemię poprzez proces utleniania. Jednak CHMP jest zdania, że nasilenie procesu utleniania może być klinicznie nieistotne, gdyż zgłoszono tylko jeden przypadek wystąpienia methemoglobinemii po zastosowaniu nikorandyłu. W związku z tym przeciwwskazania tego nie uznaje się za uzasadnione, jednak zgodnie z żądaniem CHMP należy zamieścić ostrzeżenie. Treść ostrzeżenia powinna informować o tym, że należy zachować ostrożność podczas stosowania nikorandyłu u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, gdyż może dojść do wystąpienia methemoglobinemii, co stwierdzono w oparciu o

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

teoretyczny mechanizm uruchamiania tego procesu w drodze przemian azotanów organicznych, wskutek których dochodzi do powstania azotynów.

Dodatkowo w dwóch badaniach hemodynamicznych (SG 002 i EMD 034) badano działanie hemodynamiczne pojedynczych doustnych dawek nikorandyli (40 mg, 60 mg, 80 mg) u łącznej liczby 21 pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA), których poddano ocenie farmakodynamicznej. Badanie SG 002 było badaniem prowadzonym metodą próby otwartej bez grupy kontrolnej, natomiast badanie EMD 034 było randomizowanym badaniem w układzie naprzemiennym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Na podstawie wyników badania hemodynamicznego wysunięto wnioski, iż nikorandyl wywiera korzystny wpływ u badanych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (ZNS) poprzez zmniejszanie obciążenia oraz poprawę czynności serca.

Zmniejszenie obciążenia wstępnego było proporcjonalnie istotniejsze od zmniejszenia obciążenia następczego. Wpływ na pojemność żylną był słabszy niż w przypadku azotanów. Obserwowano nadciśnienie ortostatyczne, jednak wyłącznie po pierwszym podaniu, niezależnie od tego, czy stosowano dawkę 40 mg czy 60 mg.

Jednak brak jest dostępnych danych dotyczących skuteczności wielokrotnych dawek doustnych nikorandyli u pacjentów z niewydolnością serca (klasa III–IV wg NYHA).

Brak jest danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nikorandyli u pacjentów z niewydolnością serca (klasa III–IV wg NYHA). W związku z tym CHMP zwrócił się do podmiotów odpowiedzialnych o uwzględnienie stwierdzenia o konieczności zachowania ostrożności podczas stosowania nikorandyli w tej grupie pacjentów.

Punkt 4.5 — Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nikorandyl może wywoływać hiperkaliemię. Hiperkaliemia występuje rzadko w przypadku stosowania leków z grupy NLPZ. Ryzyko jej wystąpienia jest większe u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka, takimi jak stosowanie suplementów potasu lub diuretyków oszczędzających potas.

W związku z tym jednoczesne podawanie nikorandyli i leków z grupy NLPZ może zwiększyć ryzyko wystąpienia hiperkaliemii na skutek działania synergistycznego tych leków.

Nikorandyl może również wywoływać owrzodzenie, perforacje i krwawienie z przewodu pokarmowego; w związku z tym jednoczesne podawanie nikorandyli i leków z grupy NLPZ może zwiększyć ryzyko wystąpienia owrzodzenia, perforacji i krwawienia z przewodu pokarmowego na skutek działania synergistycznego tych leków. Leki z grupy NLPZ mogą powodować klinicznie istotne uszkodzenie przewodu pokarmowego poprzez zwiększenie częstości występowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz perforacji, choć ciężkie powikłania i śmierć występują stosunkowo rzadko. Stosowanie tych leków wiąże się również z uszkodzeniem dystalnego odcinka jelita cienkiego i okrężnicy.

W związku z tym CHMP zalecił uwzględnienie w tym punkcie ChPL stwierdzenia dotyczącego interakcji z lekami należącymi do grupy NLPZ, również z odniesieniem do punktu 4.4.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki z grupy NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz jako środek przeciwzapalny, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań, takich jak owrzodzenie, perforacja i krwawienie z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu nikorandyli w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększyć stężenie potasu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

CHMP zalecił również uwzględnienie w ChPL informacji dotyczącej braku interakcji farmakodynamicznej pomiędzy nikorandylem a acenokumarolem, z odniesieniem do punktu 4.4, w celu poinformowania lekarza o ryzyku wystąpienia owrzodzeń i związanego z nimi krwawienia.

Punkt 5.1 — Właściwości farmakodynamiczne

Ten punkt ChPL ujednolicono w celu uwzględnienia dostępnych istotnych informacji.

Mechanizm działania nikorandylu jako estru nikotynamidu został wyjaśniony, a treść ujednolicono.

Nikorandyl jest lekiem rozszerzającym naczynia krwionośne o podwójnym mechanizmie działania, w wyniku którego następuje rozluźnienie mięśni gładkich naczyń żylnych i tętniczych. Działanie leku polega na otwieraniu kanałów potasowych. Taka aktywacja kanałów potasowych powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej naczyń krwionośnych, skutkiem czego jest rozluźnienie mięśni naczyń tętniczych prowadzące do rozszerzenia tętnic i zmniejszenia obciążenia następczego. Dodatkowo aktywacja kanałów potasowych wywołuje efekt kardioprotekcyjny poprzez naśladowanie hartowania niedokrwieniem.

Dzięki obecności grupy azotanowej nikorandyl powoduje również rozluźnienie mięśni gładkich naczyń krwionośnych, w szczególności w układzie żylnym, poprzez zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego guanozynomonofosforanu (GMP). Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia się krwi w naczyniach pojemnościowych i zmniejszenia obciążenia wstępnego.

Wykazano bezpośredni wpływ nikorandylu na tętnice wieńcowe, zarówno w segmentach o prawidłowej budowie, jak i tych zwężonych, bez wywoływania zjawiska podkradania. Ponadto zmniejszenie ciśnienia końcoworozkurczowego i napięcia ścian naczyń krwionośnych zmniejsza pozanacyniowy element oporu naczyniowego. Ostatecznie wpływa to na poprawę równowagi tlenowej mięśnia sercowego i przepływu krwi w obrębie postenotycznych obszarów mięśnia sercowego.

Ponadto zarówno badania *in vitro*, jak i *in vivo*, wykazały działanie nikorandylu o charakterze rozkurczowym i odwracającym kurcz naczyń wieńcowych wywołany przez metacholinę lub noradrenalinę.

Nikorandyl nie ma bezpośredniego wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego.

Wyniki badania IONA podsumowano zgodnie z tą samą treścią w obu grupach produktów. Podsumowując, badanie IONA było randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w którym uczestniczyło 5126 pacjentów powyżej 45. roku życia z przewlekłą stabilną dusznicą, otrzymujących standardowe leczenie przeciwdławicowe, u których występowało duże ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wynikające z przebytego zawału mięśnia sercowego, zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego, choroby wieńcowej potwierdzonej w badaniu angiograficznym lub dodatniego wyniku próby wysiłkowej w ciągu poprzednich dwóch lat. Dodatkowo warunkiem było również występowanie jednego spośród następujących czynników: przerost lewej komory serca uwidoczony w badaniu EKG, frakcja wyrzutowa lewej komory serca $\leq 45\%$ lub wymiar końcoworozkurczowy > 55 mm, wiek ≥ 65 lat, cukrzyca, nadciśnienie, choroba naczyń obwodowych lub choroba naczyń mózgowych.

Punkt 5.2 — Właściwości farmakokinetyczne

Ten punkt ChPL ujednolicono w celu wyjaśnienia i ujednolicenia dostępnych istotnych informacji.

Punkt 5.3 — Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ten punkt ChPL ujednolicono w celu uwzględnienia dostępnych istotnych informacji. Wyjaśniono kwestie dotyczące zaburzeń płodności, toksyczności względem zarodka oraz toksyczności około- i pourodzeniowej.

Oznakowanie opakowań

W trakcie niniejszej procedury dokonano oceny oznakowania opakowań. Nie wprowadzono żadnych zmian.

Ulotka dla pacjenta

W rezultacie zmian w ChPL zmiany wprowadzono także w ulotce dla pacjenta. Ostateczna treść ulotki dla pacjenta zostało zaakceptowana przez CHMP.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Podsumowując, na podstawie oceny propozycji podmiotów odpowiedzialnych, ich odpowiedzi, a także dyskusji wśród członków Komitetu CHMP przyjął ujednoczone zestawy dokumentów zawierających informację o produkcie, dotyczące produktu Ikorel i nazw produktów związanych oraz produktu Dancor i nazw produktów związanych.

Zważywszy, że

- niniejsza procedura arbitrażowa dotyczyła ujednoczenia charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotkę dla pacjenta, zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne, oceniono na podstawie przedłożonej dokumentacji oraz dyskusji naukowej wśród członków Komitetu,

CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Ikorel i nazw produktów związanych oraz produktu Dancor i nazw produktów związanych jest korzystny. CHMP przyjął pozytywną opinię, w której zalecono zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Ikorel i nazw produktów związanych oraz produktu Dancor i nazw produktów związanych, których dotyczy charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i treść ulotki dla pacjenta przedstawiona w aneksie III (patrz aneks I).