

## **Aneks I**

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych, dróg podania, podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich**

<b>Państwo Członkowskie UE/EOG</b>	<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Austria	MERCK Gesellschaft mbH Zimbagasse 5 1147 Wien Austria	Dancor 10 mg - Tabletten	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Austria	MERCK Gesellschaft mbH Zimbagasse 5 1147 Wien Austria	Dancor 20 mg – Tabletten	20 mg	tabletki	Podanie doustne
Dania	Sanofi-Aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hørsholm Denmark	ANGICOR	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Dania	Sanofi-Aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hørsholm Denmark	ANGICOR	20 mg	tabletki	Podanie doustne
Francja	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	IKOREL	10 mg	tabletki z linią podziału	Podanie doustne
Francja	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	IKOREL	20 mg	tabletki	Podanie doustne

<b>Państwo Członkowskie UE/EOG</b>	<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Francja	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	NICORANDIL ZENTIVA	10 mg	tabletki z linią podziału	Podanie doustne
Francja	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	NICORANDIL ZENTIVA	20 mg	tabletki	Podanie doustne
Francja	Merck Santé 37,Rue Saint-Romain 69379 Lyon Cedex 08 France	Adancor	10 mg	tabletki z linią podziału	Podanie doustne
Francja	Merck Santé 37,Rue Saint-Romain 69379 Lyon Cedex 08 France	Adancor	20 mg	tabletki	Podanie doustne
Irlandia	Sanofi-Aventis Ireland L Ltd., T/A SANOFI Citywest Business Campus Dublin 24 Ireland	IKOREL	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Irlandia	Sanofi-Aventis Ireland L Ltd., T/A SANOFI Citywest Business Campus Dublin 24 Ireland	IKOREL	20 mg	tabletki	Podanie doustne

<b>Państwo Członkowskie UE/EOG</b>	<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Holandia	Sanofi-Aventis Netherlands B.V. Kampenringweg 45 D-E Gouda Netherlands	IKOREL 10mg	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Portugalia	Merck, S.A. Edifício DUO Miraflores Alameda Fernão Lopes, n° 12 - 4° B, 1495-190 Algés Portugal	Dancor	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Portugalia	Merck, S.A. Edifício DUO Miraflores Alameda Fernão Lopes, n° 12 - 4° B, 1495-190 Algés Portugal	Dancor	20 mg	tabletki	Podanie doustne
Wielka Brytania	Aventis Pharma Limited One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS UK	IKOREL	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Wielka Brytania	Aventis Pharma Limited One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS UK	IKOREL	20 mg	tabletki	Podanie doustne

## **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<sup>1,2,3,4</sup> 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 bolesnej<sup>5</sup> 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 IONA<sup>6</sup> oraz badania

<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> 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.

<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.

<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

uzupełniającego Nishimura<sup>7</sup> (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.

---

<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



W jednym badaniu prowadzonym przez Meany i wsp.<sup>8</sup> (1989) z udziałem 46 pacjentów skuteczność nikorandyłu podawanego w dawkach 10 mg dwa razy na dobę i 20 mg dwa razy na dobę porównano z placebo. W badaniu tym dawka nikorandyłu 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 nikorandyłu (obejmującym okres od 1 marca 2010 r. do 28 lutego 2013 r.).

W przypadku owrzodzenia jego wczesne rozpoznanie oraz odstawienie nikorandyłu 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 nikorandyłu 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

---

<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.

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 pracy<sup>9</sup>, 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

---

<sup>9</sup> 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 glukozy-6-fosforanowej. Jednak przeciwwskazanie to oparto na ograniczonych danych pochodzących z piśmiennictwa<sup>10</sup> (Ekanayaka, 2014).

Działanie nikorandyli 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 nikorandyli. W związku z tym przeciwwskazanie 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 nikorandyli u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, gdyż może dojść do wystąpienia methemoglobinemii, co stwierdzono w oparciu o

---

<sup>10</sup> 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 nikorandylu (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 nikorandylu u pacjentów z niewydolnością serca (klasa III–IV wg NYHA).

Brak jest danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nikorandylu 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 nikorandylu 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 nikorandylu 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 nikorandylu 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 nikorandylu 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  $\geq 65$  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).

### **Aneks III**

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta**

Uwaga:

Niniejsza Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowań oraz ulotka dla pacjenta stanowią wynik procedury arbitrażowej, której dotyczy ta decyzja Komisji Europejskiej.

Druki informacyjne powinny być uaktualnione przez uprawnione władze rejestracyjne państwa członkowskiego, we współpracy z odpowiednim referencyjnym państwem członkowskim, zależnie od wymagań, zgodnie z procedurami określonymi w Rozdziale 4 Tytuł III Dyrektywy 2001/83/EC.



## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ikorel i nazwy powiązane (patrz Aneks I) 10 mg tabletki  
Ikorel i nazwy powiązane (patrz Aneks I) 20 mg tabletki  
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

<Nazwa produktu> jest wskazany do leczenia objawowego dorosłych pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną, którzy nie są odpowiednio kontrolowani lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania lub nietolerancja leków pierwszego rzutu przeciw dusznicy bolesnej (takich jak leki beta-adrenolityczne i (lub) antagoniści kanałów wapniowych).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zwykle stosowany zakres dawek terapeutycznych to 10 do 20 mg dwa razy na dobę. Zwykle stosowana dawka początkowa to 10 mg dwa razy na dobę, najlepiej rano i wieczorem. Zaleca się, aby stopniowo zwiększać dawkę zgodnie z potrzebami pacjenta oraz jego odpowiedzią i tolerancją na lek, aż do 40 mg dwa razy na dobę, jeśli konieczne. Mniejszą dawkę początkową 5 mg na dobę można zastosować u pacjentów szczególnie podatnych na ból głowy.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Bez specjalnych wymagań dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, jednak jak w przypadku wszystkich leków, zaleca się zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek*

Bez specjalnych wymagań dotyczących dawkowania dla pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) niewydolnością nerek.

#### *Dzieci i młodzież*

<Nazwa produktu> nie jest zalecany u dzieci i młodzieży, gdyż nie określono jego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie pacjentów.

#### Sposób podawania

<Nazwa produktu> jest stosowany doustnie.

Tabletki należy połykać w całości popijając płynem, rano i wieczorem.

Podawanie nie jest zależne od przyjmowania pokarmu.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na nikorandyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci ze wstrząsem (włączając wstrząs kardiogeny), ciężkim niedociśnieniem lub dysfunkcją lewokomorową z niskim ciśnieniem wypełniania lub dekompenzacją serca.

- Stosowanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy, gdyż może to prowadzić do poważnego spadku ciśnienia krwi (patrz punkt 4.5).
- Stosowanie rozpuszczalnego aktywatora (aktywatorów) cykazy guanylowej (takich jak riocyguat), gdyż może to prowadzić do poważnego spadku ciśnienia krwi (patrz punkt 4.5).
- Hipowolemia.
- Ostry obrzęk płuc.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Owrzodzenia: podczas stosowania nikorandylu zgłaszano owrzodzenia żołądka i jelit, owrzodzenia skóry oraz błon śluzowych (patrz punkt 4.8).

##### *- Owrzodzenia żołądka i jelit*

Owrzodzenia wywołane nikorandylem mogą być różnie umiejscowione u tego samego pacjenta. Są one odporne na leczenie i w większości przypadków reagują jedynie na odstawienie leczenia nikorandylem. Jeśli dojdzie do rozwoju owrzodzenia (owrzodzeń), należy na stałe odstawić nikorandyl (patrz punkt 4.8). Pracownicy służby zdrowia powinni być świadomi znaczenia w porę postawionej diagnozy owrzodzeń wywołanych przez nikorandyl oraz szybkiego odstawienia leczenia nikorandylem w przypadku wystąpienia tychże owrzodzeń. W oparciu o dostępne informacje, czas pomiędzy rozpoczęciem stosowania nikorandylu a wystąpieniem owrzodzeń waha się w przedziale od krótkiego okresu po rozpoczęciu do kilku lat od rozpoczęcia leczenia nikorandylem.

Podczas stosowania nikorandylu zgłaszano krwawienie z przewodu pokarmowego w następstwie owrzodzeń żołądka i jelit. Pacjenci przyjmujący jednocześnie kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka ciężkich powikłań, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podejmowania decyzji dotyczącej jednoczesnego zastosowania kwasu acetylosalicylowego lub NLPZ i nikorandylu (patrz punkt 4.5).

W zaawansowanych przypadkach wrzody mogą rozwinąć się w perforację, przetokę lub ropień. Pacjenci z chorobą uchyłkową jelit podczas leczenia nikorandylem mogą znaleźć się w grupie podwyższonego ryzyka wytworzenia przetoki lub perforacji jelita.

Zgłaszano perforacje przewodu pokarmowego w związku z jednoczesnym stosowaniem nikorandylu i kortykosteroidów. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podejmowania decyzji dotyczącej jednoczesnego zastosowania kortykosteroidów.

##### *- Owrzodzenia oka*

Podczas stosowania nikorandylu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zapalenia spojówek, wrzodu spojówki oraz wrzodu rogówki. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz należy ich ściśle monitorować pod kątem owrzodzeń rogówki. Jeśli dojdzie do rozwoju owrzodzenia (owrzodzeń) należy przerwać stosowanie nikorandylu (patrz punkt 4.8).

##### Spadek ciśnienia krwi

Zaleca się ostrożność, jeśli nikorandyl jest stosowany z innymi produktami leczniczymi o działaniu obniżającym ciśnienie krwi (patrz punkty 4.5 oraz 4.8).

##### Niewydolność serca

Ze względu na brak danych, zaleca się ostrożność podczas stosowania nikorandylu u pacjentów z niewydolnością serca klasy III oraz IV wg klasyfikacji NYHA.

##### Hiperkaliemia

Podczas stosowania nikorandylu bardzo rzadko zgłaszano ciężką hiperkaliemię. Nikorandyl należy stosować z rozwagą w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, mogącymi zwiększać stężenie

potasu zwłaszcza u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkty 4.5 oraz 4.8).

#### Środek pochłaniający wilgoć

Tabletki są wrażliwe na wilgoć; dlatego należy przestrzec pacjentów, aby przechowywali tabletki w blistrach aż do momentu ich spożycia. Oprócz tabletek nikorandyli, każdy blister zawiera tabletki z żeluz krzemionkowego bez substancji czynnej jako środek pochłaniający wilgoć w odpowiednio oznaczonym, oddzielnym segmencie blistra. Pacjentów należy ostrzec, aby nie zażywali tych tabletek. Mimo iż jakiegokolwiek przypadkowe przyjęcie środka pochłaniającego wilgoć jest zazwyczaj niegroźne, może ono zaburzyć planowe przyjmowanie tabletek zawierających substancję czynną.

#### Dzieci i młodzież

<Nazwa produktu> nie jest zalecany u dzieci i młodzieży, gdyż nie określono jego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

#### Niedobór G6PD

<Nazwa produktu> należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD). Metabolizm azotanów organicznych - poprzez organiczną resztę azotanową nikorandyli - może skutkować tworzeniem azotanów, które u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą powodować methemoglobinemię.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie nikorandyli oraz inhibitorów 5-fosfodiesterazy, np. sildenafilu, tadalafilu, wardenafilu, gdyż może to prowadzić do poważnego spadku ciśnienia krwi (działanie synergiczne).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie rozpuszczalnych aktywatorów cyklicznej guanylowej (takich jak riociguat), gdyż może to prowadzić do poważnego spadku ciśnienia krwi.

Dawki terapeutyczne nikorandyli mogą obniżać ciśnienie krwi.

Jeśli nikorandyli jest stosowany jednocześnie z produktami przeciwnadciśnieniowymi lub innymi produktami leczniczymi o działaniu obniżającym ciśnienie krwi (np. leki rozszerzające naczynia krwionośne, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, alkohol), efekt obniżenia ciśnienia krwi może ulec zwiększeniu.

Dapoksetynę należy ostrożnie przepisywać u pacjentów przyjmujących nikorandyli, ze względu na możliwą zmniejszoną tolerancję ortostatyczną.

Zgłaszano perforację żołądka i jelit w związku z jednoczesnym stosowaniem nikorandyli i kortykosteroidów. Podczas jednoczesnego stosowania zalecana jest ostrożność.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leki z grupy NLPZ w tym kwas acetylosalicylowy, zarówno w prewencji sercowo-naczyniowej, jak i w dawkach przeciwzapalnych, występuje zwiększone ryzyko ciężkich powikłań, takich jak owrzodzenia żołądka i jelit, perforacja oraz krwotok (patrz punkt 4.4).

Zaleca się ostrożność, gdy nikorandyli jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie potasu (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Nie stwierdza się znaczącego wpływu cymetydyny (inhibitor CYP) lub ryfampicyny (induktor CYP3A4) na metabolizm nikorandyli. Nikorandyli nie zaburza farmakodynamiki acenokumarolu.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak jest danych lub istnieje ograniczona liczba danych ze stosowania nikorandyli u kobiet ciężarnych.

Badania z udziałem zwierząt nie wskazują na bezpośrednią lub pośrednią toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności, podczas ciąży należy unikać stosowania produktu <Nazwa produktu>.

### Karmienie piersią

Badania z udziałem zwierząt wykazały, iż nikorandyli w małych ilościach jest wydzielany do mleka matki. Nie wiadomo czy nikorandyli jest wydzielany do mleka ludzkiego, dlatego też <Nazwa produktu> nie jest zalecany podczas karmienia piersią.

### Płodność

Brak jest wystarczających danych dotyczących płodności, aby oszacować ryzyko dla ludzi (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

<Nazwa produktu> wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, efekt obniżenia ciśnienia krwi, a także zawroty głowy i uczucie osłabienia wywołane przez nikorandyli, mogą ograniczyć zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Efekt ten może się nasilić w połączeniu z alkoholem lub z innymi produktami leczniczymi o działaniu obniżającym ciśnienie krwi (np. wazodylatatory, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne) (patrz punkt 4.5). Należy ostrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów oraz nie obsługiwali maszyn jeśli wystąpią wyżej opisane objawy.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym w badaniach klinicznych był ból głowy, występujący u ponad 30% pacjentów, zwłaszcza w pierwszych dniach leczenia. Ból głowy był przyczyną większości przypadków wycofania się z badania. Progresywne, stopniowe zwiększanie dawki może ograniczyć częstość występowania bólów głowy (patrz punkt 4.2).

Ponadto, podczas obserwacji po wprowadzeniu nikorandyli do obrotu zgłaszano ciężkie działania niepożądane w tym owrzodzenia i ich powikłania (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania nikorandyli przedstawione są w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz ich częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowane są jako: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); Rzadko ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); Bardzo rzadko ( $< 1/10,000$ ); Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości, działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu odżywiania</b>					Hiperkaliemia (patrz punkt 4.4 oraz 4.5)	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy	Zawroty głowy				

	Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia oka					Wrzód rogówki, wrzód spojówki, zapalenie spojówek (patrz punkt 4.4)	Podwójne widzenie
Zaburzenia serca		Zwiększona częstość pracy serca				
Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie skórných naczyń krwionośnych z zaczerwienieniem	Spadek ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4)			
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty, nudności		Owrzodzenia przewodu pokarmowego (zapalenie jamy ustnej, aftoza, wrzód ust, wrzód języka, wrzód jelita cienkiego, wrzód jelita grubego, wrzód odbytu (patrz poniżej oraz punkt 4.4)		Krwotok z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zaburzenia wątroby takie jak zapalenie wątroby, cholestaza lub żółtaczką	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Wysypka, świąd	Obrzęk naczynioruchowy, owrzodzenia skóry i błony śluzowej (głównie owrzodzenia okołoodbytnicze, owrzodzenia genitaliów oraz owrzodzenia okołostomijne) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe tkanki łącznej				Bóle mięśniowe		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie osłabienia				

Opis wybranych działań niepożądanych

*Owrzodzenia żołądka i jelit*

Zgłaszano powikłania owrzodzeń żołądka i jelit, takie jak perforacja, przetoka lub wytworzenie ropnia, czasem prowadzące do krwotoku z przewodu pokarmowego i utraty wagi (patrz punkt 4.4).

#### Dodatkowe informacje

Dodatkowo, w badaniu IONA (ang. Impact of Nicorandil in Angina), gdzie nikorandyl został dodany do standardowej terapii u pacjentów ze stabilną dusznicą oraz u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgłaszano z różną częstością następujące działania niepożądane (patrz punkt 5.1).

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Krwawienie z odbytu	Wrzód ust	Ból brzucha
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Obrzęk naczynioruchowy	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Bóle mięśniowe	

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V\\*](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

W przypadku ostrego przedawkowania prawdopodobnymi objawami mogą być rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych ze spadkiem ciśnienia krwi oraz odruchowa tachykardia.

#### Postępowanie

Zaleca się monitorowanie funkcji serca oraz ogólne środki podtrzymujące. Jeśli nie przynosi to skutku, zaleca się zwiększenie krążącej objętości osocza poprzez substytucję płynu. W sytuacjach zagrażających życiu należy rozważyć podanie leków wazopresyjnych.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki rozszerzające naczynia stosowane w chorobach serca, kod ATC: C01DX16

#### Mechanizm działania

Nikorandyl, ester niktynamidu, jest lekiem rozszerzającym naczynia o podwójnym mechanizmie działania polegającym na relaksacji mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych, zarówno żył jak i tętnic.

Wywiera on działanie poprzez otwieranie kanałów potasowych. Ta aktywacja kanałów potasowych indukuje hiperpolaryzację błony komórkowej naczyń w następstwie czego dochodzi do rozluźnienia mięśniówki tętnic, co prowadzi do dylatacji tętniczej oraz redukcji obciążenia następczego. Ponadto, aktywacja kanałów potasowych działa kardioprotekcyjne, imitujące kondycjonowanie niedokrwienne.

Ponadto, ze względu na resztę azotanową, nikorandyl rozluźnia mięśnie gładkie naczyń, zwłaszcza w układzie żylnym, poprzez wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP). Skutkuje to zwiększonym wypełnieniem naczyń i spadkiem obciążenia wstępnego.

#### Działanie farmakodynamiczne

Wykazano, iż nikorandyl wywiera bezpośredni wpływ na tętnice wieńcowe, zarówno w prawidłowych jak i w zwężonych odcinkach, nie prowadząc do zjawiska podkradania. Ponadto, zmniejszenie końcowego ciśnienia rozkurczowego oraz napięcia ścian serca zmniejsza pozanaczyniową komponentę oporu naczyniowego. Ostatecznie, skutkuje to poprawą bilansu tlenowego mięśnia sercowego oraz poprawą przepływu krwi w obszarach mięśnia sercowego leżących za zwężeniem.

Poza tym nikorandyl wykazał działanie spazmolityczne, zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* oraz powodował ustąpienie skurczu naczyń wieńcowych indukowanego metacholiną lub noradrenaliną.

Nikorandyl nie posiada bezpośredniego wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie IONA było randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem, z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonym u 5126 pacjentów powyżej 45 roku życia z przewlekłą stabilną dusznicą (leczonych standardowymi lekami przeciwdusznicowymi) z grupy wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych określonych poprzez jedno z poniższych: 1) uprzedni zawał serca lub 2) pomostowanie tętnicy wieńcowej lub 3) potwierdzoną w angiografii chorobę tętnicy wieńcowej lub dodatni wynik próby wysiłkowej w poprzedzających dwóch latach, w połączeniu z jednym z następujących czynników: widoczny w EKG przerost lewej komory, frakcja wyrzutowa lewej komory  $\leq 45\%$  lub końcowy wymiar rozkurczowy  $> 55$  mm, wiek  $\geq 65$ , cukrzyca, nadciśnienie, choroba naczyń obwodowych lub choroba naczyń mózgowych. Pacjentów otrzymujących pochodne sulfonilomocznika wykluczono z badania, gdyż uznano, iż mogą nie odnieść korzyści (leki z grupy pochodnych sulfonilomocznika mają potencjał zamykania kanałów potasowych, a zatem mogą antagonizować niektóre z działań nikorandylu). Analiza punktu końcowego w przebiegu badania miała miejsce pomiędzy 12. a 36. miesiącem, przy średniej rzędu 1,6 lat.

Złożony główny punkt końcowy (zgon z powodu choroby wieńcowej serca – (ang. Coronary Heart Disease - CHD), niekończący się zgonem zawał mięśnia sercowego lub nieplanowana hospitalizacja z powodu bólu w klatce piersiowej) miał miejsce u 337 pacjentów (13,1%) spośród pacjentów leczonych nikorandylem w dawce 20 mg dwa razy na dobę w porównaniu z 389 pacjentami (15,5%) spośród pacjentów otrzymujących placebo (współczynnik hazardu 0,83; 95% przedział ufności (CI) 0,72 do 0,97;  $p=0,014$ ).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka nikorandylu jest liniowa w zakresie od 5 mg do 40 mg

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym nikorandyl wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego, niezależnie od przyjmowanego pokarmu. Całkowita biodostępność wynosi około 75 %. Nie występuje istotny efekt pierwszego przejścia.

Maksymalne stężenia osoczowe ( $C_{max}$ ) są osiągnięte po około 30 - 60 minutach. Stężenie osoczowe (oraz pole pod krzywą (AUC)) wykazują zależność liniową względem dawki.

Podczas wielokrotnego podania doustnego szybko osiągnięty jest stan stacjonarny (w ciągu 4 do 5 dni) (schemat dawkowania dwa razy na dobę).



W stanie stacjonarnym, współczynnik kumulacji (w oparciu o AUC) wynosi około 2 dla tabletki 20 mg podawanej dwa razy na dobę oraz 1,7 dla tabletki 10 mg podawanej dwa razy na dobę.

#### Dystrybucja

Dystrybucja produktu w organizmie w zakresie dawek terapeutycznych pozostaje stabilna, niezależna od dawki.

Objętość dystrybucji nikorandyłu po podaniu dożylnym wynosi 1,04 l/kg masy ciała. Nikorandyl jest jedynie w niewielkim stopniu wiązany z ludzkimi białkami osoczowymi (frakcję związaną szacuje się na około 25%).

#### Metabolizm

Nikorandyl metabolizowany jest głównie w wątrobie poprzez denitrację w szereg związków pozbawionych aktywności sercowo-naczyniowej. W osoczu niezmienny nikorandyl stanowił 45,5% znakowanego radioaktywnie AUC, a alkoholowy metabolit, N-(2-hydroksyetylo)-nikotynamid stanowił 40,5%. Inne metabolity stanowiły pozostałe 20% znakowanego radioaktywnie AUC.

Nikorandyl wydalany jest głównie z moczem, w postaci metabolitów, jako iż produkt macierzysty w moczu ludzkim stanowi mniej niż 1 % podanej dawki (0-48 godzin).

N-(2-hydroksyetylo)-nikotynamid jest metabolitem występującym w największej ilości (około 8,9% podanej w ciągu 48 godzin dawki) kolejno kwas nikotynurenowy (5,7%), nikotynamid (1,34%), N-metylo-nicotynamid (0,61%) oraz kwas nikotynowy (0,40%). Metabolity te przedstawiały główny szlak metaboliczny nikorandyłu.

#### Eliminacja

Spadek stężeń osoczowych następuje w dwóch fazach:

- fazie szybkiej z okresem półtrwania około 1 godziny, stanowiącej 96% ekspozycji osoczowej;
- fazie wolnej eliminacji, zachodzącej po około 12 godzinach po podaniu doustnym dawki 20 mg dwa razy na dobę.

Po podaniu dożylnym dawki 4-5 mg (5 minutowy wlew), całkowity klirens ogólnoustrojowy wyniósł około 40-55 l/godzinę.

Nikorandyl i jego metabolity są wydalane głównie z moczem, wydalanie z kałem jest niewielkie.

#### Szczególne grupy pacjentów

W populacjach z grupy ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z chorobą wątroby oraz pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek nie zgłaszano klinicznie istotnych zmian w profilu farmakokinetycznym nikorandyłu.

#### Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm nikorandyłu wydaje się nie podlegać znaczącej modyfikacji przez cymetydynę lub ryfampicynę, odpowiednio inhibitor oraz induktor mikrosomalnych oksydaz wątrobowych o mieszanej funkcji.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

#### *Zaburzenia płodności*

Badania nad płodnością nie wykazały wpływu na zdolności kojarzenia się zarówno u samców jak i u samic szczurów, jednak przy dużych dawkach odnotowano spadki liczby żywych płodów i miejsc implantacji. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym stwierdzono histopatologiczne zmiany w jądrach (zmniejszona liczba komórek spermatogenezy). Dodatkowe badania nad toksycznym wpływem na jądra wykazały zmniejszony przepływ krwi w jądrach oraz zmniejszone

stężenie testosteronu we krwi. Wyniki te sugerują, iż toksyczny wpływ nikorandyłu na jądra jest związany z przedłużonym spadkiem przepływu krwi, wywołanym przez zmniejszenie rzutu serca. Po przerwaniu leczenia ustąpienie toksycznego wpływu na jądra wywołanego przez nikorandył obserwowano po 4 tygodniach, co wskazuje, iż obserwowane zmiany są odwracalne.

*Embriotoksyczność oraz toksyczność około- i poporodowa*

Po podaniu nikorandyłu znakowanego radioaktywnie u ciężarnych szczurów obserwowano przenikanie radioaktywności przez łożysko.

Po ekspozycji na nikorandył w dawkach toksycznych dla matki u szczurów i królików obserwowano embriotoksyczność. Brak było dowodów na działanie teratogenne (szczur i królik) lub na nieprawidłowy przed- lub pourodzeniowy rozwój fizyczny lub behawioralny (szczur).

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKSTUROWE dla dawki 10 mg oraz 20 mg

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ikorel i nazwy powiązane (patrz Aneks I) 10 mg tabletki  
Ikorel i nazwy powiązane (patrz Aneks I) 20 mg tabletki  
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu narodowym]  
Nikorandyl

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 10 mg nikorandylu.  
Każda tabletką zawiera 20 mg nikorandylu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki  
30 tabletek  
60 tabletek

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

W każdym blisterze zawarty jest środek pochłaniający wilgoć.  
Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:  
Zawartość blistera zużyć w ciągu 30 dni od otwarcia.

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczepku narodowym]

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Do uzupełnienia na szczepku narodowym]

**13. NUMER SERII**

Lot:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

[Do uzupełnienia na szczepku narodowym]

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

<Nazwa produktu> 10 mg tabletki

<Nazwa produktu> 20 mg tabletki

[Do uzupełnienia na szczepku narodowym]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER / 10 mg i 20 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ikorel i nazwy powiązane (patrz Aneks I) 10 mg tabletki  
Ikorel i nazwy powiązane (patrz Aneks I) 20 mg tabletki  
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelbu narodowym]

Nikorandyl

Podanie doustne

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelbu narodowym]

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:  
Zawartość blistra zużyć w ciągu 30 dni od otwarcia.

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

## **ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Ikorel i nazwy powiązane (patrz Aneks I) 10 mg tabletki**

**Ikorel i nazwy powiązane (patrz Aneks I) 20 mg tabletki**

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

Nikorandyl

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest <Nazwa produktu> i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <Nazwa produktu>
3. Jak przyjmować lek <Nazwa produktu>
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek <Nazwa produktu>
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### 1. Co to jest <Nazwa produktu> i w jakim celu się go stosuje

Lek <Nazwa produktu> zawiera substancję czynną nikorandyl. Należy on do grupy leków zwanych „aktywatorami kanałów potasowych”. Działa poprzez zwiększenie przepływu krwi przez naczynia krwionośne serca. Poprawia on zaopatrywanie mięśnia sercowego w krew i tlen oraz zmniejsza jego obciążenie.

<Nazwa produktu> jest stosowany do zapobiegania lub łagodzenia bolesnych objawów wysiłkowych (dusznicza bolesna) choroby serca. Jest on stosowany u dorosłych pacjentów, którzy nie tolerują lub nie mogą zażywać leków na serce określanych jako leki beta-adrenolityczne i (lub) antagonistów kanałów wapniowych.

### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <Nazwa produktu>

#### Kiedy nie przyjmować leku <Nazwa produktu>:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na nikorandyl lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie).
- Jeśli pacjent ma problemy z sercem takie jak wstrząs kardiogeny lub niewydolność lewokomorową z niskim ciśnieniem wypełniania lub dekompensację serca, lub wstrząs.
- Jeśli pacjent zażywa leki w celu leczenia zaburzeń erekcji, takie jak sildenafil, tadalafil, wardenafil (inhibitory fosfodiesterazy) lub leki na nadciśnienie płucne takie jak riociguat (aktywatory cykazy guanylowej). Może to poważnie wpłynąć na ciśnienie krwi.
- Jeśli pacjent ma małą objętość krwi.
- Jeśli u pacjenta gromadzi się płyn w płucach (obrzęk płuc).



### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku <Nazwa produktu> należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy natychmiast przerwać stosowanie nikorandyli i zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent doświadczy któregoś z poniższych:

- Nikorandyli może powodować uszkodzenia przewodu pokarmowego takie jak wrzody. Może to prowadzić do rozwoju następstw takich jak krwawienie, przetoka, perforacja, ropień, zwłaszcza gdy pacjent cierpi na chorobę uchyłkową jelit (schorzenie pokarmowe dotyczące jelita grubego).
- Jeśli oczy pacjenta staną się czerwone, swędzące lub obrzęknięte. Pacjent mógł doświadczyć urazu oczu. Należy przerwać przyjmowanie leku <Nazwa produktu> oraz niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Te działania niepożądane mogą wystąpić na początku leczenia lub później, w przebiegu leczenia. Jedynym możliwym leczeniem jest przerwanie stosowania nikorandyli. Nie należy przyjmować aspiryny ani żadnych leków przeciwzapalnych (kortykosteroidy).

Przed zażyciem leku <Nazwa produktu> należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- Jeśli pacjent ma niskie ciśnienie krwi.
- Jeśli pacjent ma małe stężenie potasu we krwi i lekarz prowadzący przepisał suplementy potasu, lub gdy pacjent cierpi na niewydolność nerek lub zażywa inne produkty lecznicze mogące zwiększyć stężenie potasu.
- Jeśli pacjent ma problemy z sercem takie jak niewydolność serca.
- Jeśli pacjent ma niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

### **Dzieci**

<Nazwa produktu> nie jest zalecany u dzieci.

### **Lek <Nazwa produktu> a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. <Nazwa produktu> może wpłynąć na sposób działania niektórych innych leków. Ponadto niektóre leki mogą wpłynąć na sposób działania leku <Nazwa produktu>.

Nie należy przyjmować tego leku oraz należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- Leki na impotencję takie jak sildenafil, tadalafil, wardenafil.
- Leki stosowane w leczeniu nadciśnienia płucnego takie jak riocyguat.

Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którekolwiek z poniższych:

- Leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.
- Leki, które rozszerzają naczynia krwionośne.
- Leki, które zwiększają stężenie potasu we krwi.
- Dapoksetynę, lek stosowany w leczeniu przedwczesnego wytrysku.
- Leki przeciwzapalne (kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne takie jak ibuprofen).
- Leki stosowane w leczeniu depresji.
- Aspirynę (kwas acetylosalicylowy).

### **Stosowanie leku <Nazwa produktu> z alkoholem**

Nikorandyli może obniżać ciśnienie krwi. Jeśli pacjent wypije alkohol podczas leczenia lekiem <Nazwa produktu>, ciśnienie krwi może ulec jeszcze większemu obniżeniu.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Należy unikać stosowania tego leku jeśli pacjentka jest w ciąży.

Nie wiadomo, czy nikorandyl przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

<Nazwa produktu> może powodować zawroty głowy lub osłabienie. Jeśli to nastąpi, nie należy prowadzić pojazdów oraz używać żadnych narzędzi lub maszyn.

## **3. Jak przyjmować lek <Nazwa produktu>**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to:

- Zwykle stosowana dawka początkowa to 10 mg dwa razy na dobę.
- W przypadku, gdy pacjent jest szczególnie podatny na ból głowy, przez pierwszych kilka dni (2 do 7 dni) lekarz prowadzący może przepisać niższą dawkę 5 mg dwa razy na dobę.
- Lekarz prowadzący może zwiększyć dawkę do 20 mg dwa razy na dobę w zależności od potrzeb, odpowiedzi na leczenie i tolerancji pacjenta.

Najlepiej przyjmować jedną dawkę rano i jedną wieczorem.

Połknąć tabletkę (podanie doustne).

Tabletki należy nie wyciągać lub oddzielać z blistra aż do momentu przyjęcia.

Tabletkę 10 mg można podzielić na równe dawki.

W przypadku tabletki 20 mg, linia podziału na tabletkę tylko ułatwia jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia.

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć, który stanowi większą tabletkę umieszczoną na jednym z końców każdego blistra. Jest on zawarty w opakowaniu w celu ochrony leku <Nazwa produktu> przed wilgocią. Na blistrze jasno oznaczono, która tabletkę jest środkiem pochłaniającym wilgoć. Jeśli pacjent przypadkowo połknie którąkolwiek z tabletek środka pochłaniającego wilgoć, nie powinny one być szkodliwe dla pacjenta, jednak należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku <Nazwa produktu>**

Jeśli pacjent przyjmie więcej tabletek niż zalecono lub jeśli dziecko połknęło którąś z tabletek, należy zwrócić się do lekarza lub natychmiast udać się do szpitalnego oddziału ratunkowego. Należy wziąć ze sobą opakowanie leku. Pacjent może odczuwać skutki obniżenia ciśnienia krwi, takie jak zawroty głowy, uczucie osłabienia. Pacjent może również odczuwać nieregularne i szybsze bicie serca.

### **Pominięcie przyjęcia leku <Nazwa produktu>**

Jeśli pacjent zapomniął przyjąć dawkę, należy ją przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie, chyba że zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy natychmiast zwrócić się do lekarza prowadzącego, jeśli pacjent doświadczy któregoś z poniższych:**

Nikorandyl może powodować uszkodzenia przewodu pokarmowego takie jak wrzody ust, języka, żołądka, jelit (cienkiego i grubego), odbytu. Może to prowadzić do takich powikłań jak krwawienie (krew w stolcu lub wymiocinach), przetoka (nieprawidłowy kanał prowadzący z jednej jamy ciała do drugiej lub do skóry), perforacja, ropnie, utrata wagi. Wrzody mogą wystąpić w innym miejscu, takim jak: skóra, drogi rodne i kanały nosowe lub w okolicy stomii (u osób ze sztucznie wytworzonym otworem w celu usuwania odchodów jak kolostomia lub ileostomia).

**Inne działania niepożądane obejmują:**

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Ból głowy – Występuje on zwłaszcza podczas pierwszych kilku dni leczenia. W celu zmniejszenia częstości bólów głowy lekarz prowadzący może stopniowo zwiększać dawkę.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Zawroty głowy
- Bardzo szybkie, nierównomierne lub gwałtowne bicie serca (kołatanie serca)
- Zaczerwienienie skóry
- Mdłości (nudności)
- Zbieranie na wymioty (wymioty)
- Uczucie osłabienia

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- Spadek ciśnienia krwi

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)

- Wysypka
- Świąd
- Bolesność mięśni nie wywołana wysiłkiem (mialgia)

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- Duże stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia)
- Czerwone, swędzące, obrzęknięte lub łzawiące oczy (zapalenie spojówek)
- Uszkodzenia oka
- Uszkodzenia rogówki
- Zażółcenie skóry i oczu, jasno zabarwiony kał, ciemno zabarwiony mocz – może to wskazywać na problemy z wątrobą
- Obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła, mogące powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu
- Bóle żołądka

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Podwójne widzenie (diplopia)

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V\\*](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek <Nazwa produktu>**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

[Do uzupełnienia na szczelbu narodowym]

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek <Nazwa produktu>**

- Substancją czynną jest nikorandyl. Każda tabletką zawiera 10 mg lub 20 mg nikorandylu.
- Pozostałe składniki to [Do uzupełnienia na szczelbu narodowym]

### **Jak wygląda lek <Nazwa produktu> i co zawiera opakowanie**

[Do uzupełnienia na szczelbu narodowym]

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu narodowym]

### **Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:**

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu narodowym]

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

[Do uzupełnienia na szczelbu narodowym]

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.