

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Hinweis:

Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind das Ergebnis des Referral-Verfahrens, auf das sich diese Kommissionsentscheidung bezieht.

Die Produktinformation kann nachfolgend von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, gegebenenfalls in Abstimmung mit dem Referenzmitgliedstaat, gemäß der in Kapitel 4, Titel III der Richtlinie 2001/83/EG festgelegten Verfahren aktualisiert werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ikorel und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 10 mg Tabletten
Dankor und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 10 mg Tabletten
Ikorel und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Tabletten
Dankor und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Tabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

[ist national auszufüllen]

3. DARREICHUNGSFORM

[ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

<Phantasiebezeichnung> wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris bei erwachsenen Patienten ohne ausreichende Kontrolle mit First-Line-Therapien gegen Angina (wie etwa Betablockern und/oder Kalziumantagonisten) oder mit einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit für solche Therapien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der übliche therapeutische Dosisbereich ist 10 mg bis 20 mg zweimal täglich. Die übliche Initialdosis ist 10 mg zweimal täglich (bid) bevorzugt morgens und abends. Es wird empfohlen, die Dosis bei Bedarf je nach Erfordernissen, Ansprechen und Verträglichkeit auf bis zu 40 mg zweimal täglich zu titrieren. Bei Patienten, die besonders stark zu Kopfschmerzen neigen, kann eine niedrigere Initialdosis von 5 mg zweimal täglich angewendet werden.

Ältere Patienten

Es gibt keine speziellen Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten, jedoch wird wie bei allen Arzneimitteln der Einsatz der niedrigsten wirksamen Dosis empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion

Es gibt keine speziellen Dosisempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche

<Phantasiebezeichnung> wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen ist.

Art der Anwendung

<Phantasiebezeichnung> wird eingenommen.

Die Tabletten sollen morgens und abends unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Nicorandil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Schock (einschließlich kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie oder Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck oder kardialer Dekompensation.
- Anwendung von Phosphodiesterase-5-Hemmern, da dies zu einem schwerwiegenden Blutdruckabfall führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Anwendung von Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (wie Riociguat), da dies zu einem schwerwiegenden Blutdruckabfall führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Hypovolämie.
- akutes Lungenödem.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ulzerationen

Über gastrointestinale, Haut- und Schleimhautulzerationen wurde bei der Anwendung von Nicorandil berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Gastrointestinale Ulzerationen

Durch Nicorandil bedingte Ulzerationen können an verschiedenen Stellen beim selben Patienten auftreten. Diese erweisen sich als therapieresistent und sprechen zumeist nur auf einen Abbruch der Behandlung mit Nicorandil an. Falls Ulzerationen auftreten, sollte daher die Behandlung mit Nicorandil dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8). Ärzte sollten sich der Bedeutung einer rechtzeitigen Diagnose von durch Nicorandil bedingten Ulzerationen und eines raschen Absetzens der Behandlung mit Nicorandil im Falle eines Auftretens solcher Ulzerationen bewusst sein. Auf Grundlage verfügbarer Informationen kann nach Anwendungsbeginn von Nicorandil ein Auftreten von Ulzerationen entweder schon kurz nach Behandlungsbeginn mit Nicorandil stattfinden oder aber erst mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Nicorandil.

Gastrointestinale Blutungen in der Folge einer gastrointestinalen Ulzeration wurden unter Nicorandil berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure oder NSARs (nichtsteroidale Antiphlogistika) anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen wie etwa gastrointestinale Blutungen. Bei der Erwägung einer gemeinsamen Anwendung von Acetylsalicylsäure oder NSARs und Nicorandil ist daher entsprechende Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Im fortgeschrittenen Stadium können sich diese Ulzera auch zu Perforationen, Fisteln oder Abszessen entwickeln. Bei Patienten mit Divertikulose könnte unter Behandlung mit Nicorandil ein besonders hohes Risiko für Fistelbildung oder Darmperforationen bestehen.

Gastrointestinale Perforationen in Verbindung mit einer gleichzeitigen Anwendung von Nicorandil und Kortikosteroiden wurden ebenfalls beschrieben. Bei Erwägung einer gleichzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden ist daher Vorsicht geboten.

Augenulzerationen

Sehr seltene Fälle von Konjunktivitis, Bindehautulkus und Hornhautulkus wurden in Verbindung mit Nicorandil beschrieben. Die Patienten sollten über die Zeichen und Symptome informiert werden und engmaschig auf Hornhautulzerationen überwacht werden. Im Falle von Ulkusbildung(en) sollte Nicorandil abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Blutdrucksenkung

Bei Anwendung von Nicorandil in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkender Wirkung ist entsprechende Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Herzinsuffizienz

Aufgrund fehlender Daten ist bei der Anwendung von Nicorandil bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV entsprechende Vorsicht geboten.

Hyperkaliämie

Unter Behandlung mit Nicorandil wurde in sehr seltenen Fällen eine schwere Hyperkaliämie beschrieben. Nicorandil sollte in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die die Kaliumspiegel erhöhen, vor allem bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung, mit entsprechender Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Trocknungsmittel

Die Tabletten sind empfindlich gegenüber Feuchtigkeit. Aus diesem Grunde sind die Patienten anzuweisen, die Tabletten bis zur Einnahme in den Blisterpackungen zu belassen. Jede Blisterpackung enthält neben den Nicorandil-Tabletten in einem speziell gekennzeichneten Streifen wirkstofffreie Tabletten mit Kieselsäuregel als Trockenmittel.

Die Patienten sind anzuweisen, dass diese Tabletten nicht eingenommen werden dürfen. Eine eventuelle versehentliche Einnahme dieser Trockensubstanz ist in der Regel zwar unbedenklich, kann aber einen falschen Einnahmemodus der wirkstoffhaltigen Tablette zur Folge haben.

Kinder und Jugendliche

<Phantasiebezeichnung> wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen ist.

G6PD-Mangel

<Phantasiebezeichnung> sollte bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel mit entsprechender Vorsicht angewendet werden. Nicorandil wirkt teilweise durch seine organische Nitrat-Gruppe. Die Metabolisierung organischer Nitrate kann zur Bildung von Nitriten führen, welche bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel eine Methämoglobinämie auslösen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Nicorandil und Phosphodiesterase-5-Hemmern, wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, ist kontraindiziert, da es zu einer schwerwiegenden Blutdrucksenkung kommen kann (synergistischer Effekt).

Die gleichzeitige Gabe von Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (wie Riociguat) ist kontraindiziert, da dies zu einem schwerwiegenden Blutdruckabfall führen kann.

Nicorandil kann in therapeutischen Dosen den Blutdruck senken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Nicorandil mit anderen Antihypertensiva oder anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkenden Wirkungen (z. B. Vasodilatoren, trizyklische Antidepressiva, Alkohol) kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärkt werden.

Dapoxetin sollte bei mit Nicorandil behandelten Patienten aufgrund einer möglichen Verminderung der orthostatischen Toleranz mit Vorsicht verschrieben werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Nicorandil und Kortikosteroiden ist Vorsicht geboten, da Fälle von gastrointestinalen Perforationen berichtet wurden.

Bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von NSARs einschließlich Acetylsalicylsäure sowohl zur kardiovaskulären Prophylaxe als auch entzündungshemmenden Anwendung besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen wie etwa gastrointestinale Ulzerationen, Perforationen und Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicorandil sollte in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die die Kaliumspiegel erhöhen können, mit entsprechender Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Metabolisierung von Nicorandil wird weder durch Cimetidin (ein CYP-Hemmer) noch Rifampicin (ein CYP3A4-Induktor) signifikant beeinflusst. Nicorandil hat keinen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Acenocumarol.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nicorandil bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von <Phantasiebezeichnung> während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass geringe Mengen an Nicorandil in die Muttermilch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Nicorandil beim Menschen in die Muttermilch übergeht, weshalb eine Anwendung von <Phantasiebezeichnung> in der Stillzeit nicht empfohlen wird.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Fertilität vor, um das entsprechende Risiko beim Menschen abschätzen zu können (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

<Phantasiebezeichnung> hat einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei anderen Vasodilatoren können die blutdrucksenkenden Wirkungen sowie durch Nicorandil induzierter Schwindel und Schwächegefühl die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Diese Wirkung kann in Verbindung mit Alkohol oder mit der Anwendung von anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkender Wirkung (z. B. Vasodilatoren, trizyklische Antidepressiva) verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten müssen daher darauf hingewiesen werden, keine Fahrzeuge oder Maschinen zu bedienen, falls diese Symptome auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Studien am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Kopfschmerzen, die bei mehr als 30 % der Patienten, besonders während der ersten Behandlungstage, auftraten und der häufigste Grund für einen Studienabbruch sind. Eine schrittweise Dosistitration kann die Häufigkeit dieser Kopfschmerzen möglicherweise verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Zusätzlich wurden während der Nachbeobachtungszeit von Nicorandil über schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Ulzerationen und dadurch entstehende Komplikationen (siehe Abschnitt 4.4) berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen von Nicorandil sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend Systemorganklasse (gemäß MedDRA) und Häufigkeit gelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel				
Augenerkrankungen					Hornhautulkus, Bindehautulkus, Konjunktivitis (siehe Abschnitt 4.4)	Doppeltsehen
Herzerkrankungen		Herzfrequenzanstieg				
Gefäßerkrankungen		Kutane Gefäßerweiterung mit Hautrötung	Blutdruckabfall (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, Übelkeit		Gastrointestinale Ulzera (Stomatitis, Aphthosis, Mund- und Zungenulzera, Dünndarmulzera, Dickdarmulzera, Analulzera) (siehe unten und Abschnitt 4.4)		Gastrointestinale Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen					Leberfunktionsstörungen wie etwa Hepatitis, Cholestase oder Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Hautausschlag, Pruritus	Angioödeme, Haut- und Schleimhautulzera (hauptsächlich Perianalulzera, Genitalulzera sowie Parastomalulzera) (siehe Abschnitt 4.4)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Myalgie		

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwächegefühl				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Ulzerationen

Es wurden Komplikationen aufgrund von gastrointestinalen Ulzera berichtet wie etwa Perforationen, Fisteln oder Abszessbildung, die manchmal zu gastrointestinalen Blutungen und Gewichtsverlust führten (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Angaben

Weiterhin wurden folgende Nebenwirkungen in einer unterschiedlichen Häufigkeit in einer klinischen Studie (IONA-Studie, Impact of Nicorandil in Angina) beschrieben, in der Nicorandil zusätzlich zu einer Standardtherapie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und hohem kardiovaskulärem Risiko angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.1).

	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Rektale Blutungen	Mundulzera	Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Angioödem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Appendix V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei einer akuten Überdosierung ist aufgrund einer peripheren Vasodilatation mit einem Blutdruckabfall mit Reflextachykardie zu rechnen.

Therapie

Eine Überwachung der Herzfunktion und generelle unterstützende Maßnahmen werden empfohlen. Falls keine Besserung eintritt, ist eine Erhöhung des Plasmazirkulationsvolumens durch Flüssigkeitssubstitution indiziert. In lebensbedrohenden Situationen sollte die Gabe von vasopressorischen Substanzen in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren
ATC-Code: C01DX16

Wirkmechanismus

Nicorandil, ein Nicotinamidester, ist ein Vasodilatator mit zwei unterschiedlichen Wirkmechanismen, die zu einer Relaxation der glatten tonischen Gefäßmuskulatur im venösen und arteriellen Gefäßschenkel führen.

Es zeigt eine die Kaliumkanäle öffnende Wirkung. Diese Kaliumkanal-aktivierende Wirkung von Nicorandil führt zu einer Hyperpolarisierung der vaskulären Zellmembran. Dies bewirkt eine Relaxation der glatten tonischen Muskulatur des arteriellen Gefäßsystems. Daraus resultiert eine arterielle Dilatation und eine Verminderung der Nachlast (Afterload). Zusätzlich führt die Aktivierung der Kaliumkanäle zu kardioprotektiven Effekten durch Nachahmung des Ischämischen Preconditioning.

Durch seinen Nitratrest bewirkt Nicorandil zusätzlich über einen Anstieg des intrazellulären zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) hauptsächlich im venösen Gefäßsystem eine Relaxation der glatten Muskelzellen. Dies führt zu einem gesteigerten Pooling im kapazitiven System mit einer Verminderung der Vorlast (Preload).

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Koronararterien werden auch direkt durch Nicorandil beeinflusst. Normale und stenotische Koronarsegmente werden durch Nicorandil dilatiert, ohne dass dadurch ein Steal-Phänomen hervorgerufen wird. Zusätzlich wird durch die Absenkung des enddiastolischen Drucks und der Wandspannung die extravaskuläre Komponente des Koronarwiderstandes herabgesetzt. Insgesamt ergeben sich daraus eine Verbesserung der O₂-Bilanz im Myokard und eine verbesserte Durchblutung des Myokards in den poststenotischen Bezirken.

Sowohl in *In-vitro*- als auch in *In-vivo*-Untersuchungen zeigt Nicorandil auch eine deutliche spasmolytische Aktivität und kann koronare Spasmen, die durch Metacholin oder Noradrenalin ausgelöst werden, aufheben.

Nicorandil hat keinen direkten Einfluss auf die Kontraktilität des Myokards.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die IONA-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 5.126 Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris, die älter als 45 Jahre waren, mit einer Standardtherapie gegen Angina behandelt wurden und ein hohes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse aufwiesen, definiert entweder als 1) vorheriger Myokardinfarkt oder 2) Koronararterienbypass oder 3) eine durch Angiografie bestätigte Koronararterienerkrankung oder ein positiver Bewegungstest in den vorausgegangenen zwei Jahren, zusammen mit einem der folgenden Faktoren: Linksherzhypertrophie im EKG, linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 45\%$ oder ein enddiastolischer Durchmesser von > 55 mm, Alter ≥ 65 Jahre, Diabetes, Hypertonie, periphere Gefäßerkrankung oder zerebrovaskuläre Erkrankung. Patienten, die einen Sulfonylharnstoff erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da man nicht sicher war, ob diese Patienten von der Behandlung profitieren (Sulfonylharnstoff-Präparate haben das Potenzial, Kaliumkanäle zu schließen und so möglicherweise einigen Effekten von Nicorandil entgegenzuwirken). Die nachfolgende Beobachtungsdauer bis zur Endpunkt-Analyse lag bei 12 bis 36 Monaten, mit einem Mittelwert von 1,6 Jahren.

Der kombinierte primäre Endpunkt (Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit [KHK], nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder ungeplante stationäre Aufnahme aufgrund von kardiogenen Brustschmerzen) trat bei 337 (13,1 %) der mit 20 mg Nicorandil zweimal täglich behandelten Patienten auf, während er bei 398 (15,5 %) der Patienten auftrat, die Placebo erhielten (Hazard Ratio 0,83; 95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,72 bis 0,97; $p = 0,014$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Nicorandil ist von 5 mg bis 40 mg linear.

Resorption

Nicorandil wird, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, nach oraler Verabreichung rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 75 %. Nicorandil unterliegt keinem signifikanten hepatischen First-Pass-Effekt.

Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden nach 30-60 Minuten erreicht. Die Plasmakonzentration (und die Fläche unter der Kurve [AUC]) zeigt eine lineare Dosisproportionalität.

Ein Steady-State wird bei wiederholter oraler Anwendung (zweimal tägliches Dosisschema) rasch erreicht (innerhalb von 4 bis 5 Tagen).

Im Steady-State liegt das Akkumulationsverhältnis (basierend auf AUC) für 20 mg-Tabletten bid bei etwa 2 und für 10 mg-Tabletten bid bei 1,7.

Verteilung

Die Verteilung des Arzneimittels innerhalb des Körpers bleibt, unabhängig von gegebenen Dosen innerhalb des therapeutischen Bereichs, unverändert.

Das Verteilungsvolumen von Nicorandil nach intravenöser (i.v.) Verabreichung liegt bei 1,04 l/kg Körpergewicht. Nicorandil wird nur schwach an humane Plasmaproteine gebunden (gebundene Fraktion schätzungsweise etwa 25 %).

Biotransformation

Nicorandil wird vorwiegend in der Leber durch Nitratabsplaltung in eine Reihe von Verbindungen metabolisiert, die keine kardiovaskuläre Wirkung aufweisen. Im Plasma machte unverändertes Nicorandil 45,5 % der Gesamtexposition gegenüber dem radioaktiv markierten Wirkstoff aus, während es beim Alkohol-Metabolit N-(2-Hydroxyethyl)-Nicotinamid 40,5 % waren. Die anderen Metaboliten waren für die restlichen 20 % der Gesamtexposition gegenüber dem radioaktiv markierten Wirkstoff verantwortlich. Ausgeschieden wird Nicorandil über den Urin hauptsächlich in Form seiner Metaboliten, da von der verabreichten Dosis weniger als 1 % im menschlichen Urin als Ausgangssubstanz vorkommt (0-48 Stunden). N-(2-Hydroxyethyl)-Nicotinamid ist der am häufigsten vorkommende Metabolit (etwa 8,9 % der verabreichten Dosis innerhalb von 48 Stunden), gefolgt von Nicotinursäure (5,7 %), Nicotinamid (1,34 %), N-Methyl-Nicotinamid (0,61 %) und Nicotinsäure (0,40 %). Diese Metaboliten stellen den Hauptabbauweg von Nicorandil dar.

Elimination

Die Abnahme der Plasmakonzentrationen erfolgt in zwei Phasen:

- einer raschen Phase mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Stunde, die 96 % der Plasmaexposition betrifft;
- einer langsamen Eliminationsphase, die bei einer oralen Dosis von 20 mg zweimal täglich nach etwa 12 Stunden einsetzt.

Nach einer intravenösen Dosisgabe von 4-5 mg (5-minütige Infusion) lag die Gesamtkörperclearance bei etwa 40-55 l/Stunde.

Nicorandil und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden, während die Ausscheidung im Faeces sehr gering ist.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patientenpopulationen mit besonderem Risiko wie etwa älteren Patienten, Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz konnten keine klinisch relevanten Veränderungen des pharmakokinetischen Profils von Nicorandil festgestellt werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Nicorandil dürfte weder durch Cimetidin noch durch Rifampicin bzw. einen Inhibitor und einen Induktor von mikrosomalen Mischfunktion-Oxidasen der Leber signifikant verändert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Beeinträchtigung der Fertilität

Fertilitätsstudien zeigten keine Wirkungen auf die Paarungsfähigkeit männlicher oder weiblicher Ratten, es wurde allerdings bei hohen Dosen eine Verringerung der Zahl lebender Föten und Implantationsstellen beobachtet. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden histopathologische Veränderungen der Testes (verminderte Zahl spermatogener Zellen) festgestellt. Weitere Untersuchungen zur testikulären Toxizität zeigten einen verminderten Blutfluss in den Testes und verminderte Blutspiegel von Testosteron. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die durch Nicorandil bedingte testikuläre Toxizität mit einer anhaltenden Verminderung des Blutflusses durch eine Reduktion des Herzminutenvolumens in Zusammenhang steht. Nach dem Abbruch der Behandlung wurde nach 4 Wochen eine Erholung von der durch Nicorandil bedingten testikulären Toxizität festgestellt; dies ist auch ein Zeichen dafür, dass die beobachteten Veränderungen reversibel sind.

Embryotoxizität und peri- und postnatale Toxizität

Bei trächtigen Ratten passierte nach der Verabreichung von radioaktiv markiertem Nicorandil die Radioaktivität die Plazenta.

Nach einer Exposition mit Nicorandil in Dosen, die für die Muttertiere toxisch waren, wurde bei Ratten und Kaninchen eine Embryotoxizität beobachtet. Es gab keine Hinweise auf eine Teratogenität (Ratten und Kaninchen) oder auf eine abnormale prä- oder postnatale körperliche oder verhaltensmäßige Entwicklung (Ratten).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

[ist national auszufüllen]

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON für 10 mg und 20 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ikorel und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 10 mg Tabletten
Dankor und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 10 mg Tabletten
Ikorel und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Tabletten
Dankor und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Tabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]
Nicorandil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Nicorandil.
Jede Tablette enthält 20 mg Nicorandil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten
30 Tabletten
60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält ein Trockenmittel in jeder Blisterpackung.
Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Blisterpackung nach dem Öffnen innerhalb von 30 Tagen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

[ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

<Phantasiebezeichnung> 10 mg [ist national auszufüllen]

<Phantasiebezeichnung> 20 mg [ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung/ 10 mg und 20 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ikorel und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 10 mg Tabletten
Dankor und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 10 mg Tabletten
Ikorel und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Tabletten
Dankor und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Tabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Nicorandil

Zum Einnehmen

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

EXP
Blisterpackung nach dem Öffnen innerhalb von 30 Tagen verbrauchen.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Trockenmittel nicht schlucken.

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ikorel und zugehörige Namen (siehe Anhang I) **10 mg Tabletten**
Dankor und zugehörige Namen (siehe Anhang I) **10 mg Tabletten**
Ikorel und zugehörige Namen (siehe Anhang I) **20 mg Tabletten**
Dankor und zugehörige Namen (siehe Anhang I) **20 mg Tabletten**

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Nicorandil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist <Phantasiebezeichnung> und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Phantasiebezeichnung> beachten?
3. Wie ist <Phantasiebezeichnung> einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist <Phantasiebezeichnung> aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist <Phantasiebezeichnung> und wofür wird es angewendet?

<Phantasiebezeichnung> enthält ein Arzneimittel namens Nicorandil. Dieses gehört zu einer Arzneimittelgruppe namens „Kaliumkanal-Aktivatoren“. Es wirkt, indem es den Blutfluss durch die Blutgefäße im Herz erhöht und so die Blut- und Sauerstoffversorgung Ihres Herzmuskels verbessert und seine Arbeitsbelastung vermindert.

<Phantasiebezeichnung> wird zur Vermeidung oder Linderung der schmerzhaften und belastenden Symptome (Angina pectoris) Ihrer Herzkrankheit eingesetzt. Es wird bei erwachsenen Patienten angewendet, die Herzarzneimittel mit der Bezeichnung Beta-Blocker und/oder Kalziumantagonisten nicht anwenden dürfen oder diese nicht vertragen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Phantasiebezeichnung> beachten?

<Phantasiebezeichnung> darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nicorandil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie einen erniedrigten Blutdruck (Hypotonie) haben,
- wenn Sie Herzprobleme wie kardiogenen Schock oder eine Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck oder kardialer Dekompensation oder einen Schock haben,
- wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung einer Erektionsstörung wie Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil (Phosphodiesterase-Hemmer) oder Arzneimittel zur Behandlung einer pulmonalen Hypertonie wie Riociguat (Stimulatoren der Guanylatzyklase) einnehmen. Dies kann Ihren Blutdruck erheblich beeinflussen.
- wenn Ihr Blutvolumen vermindert ist,
- wenn Sie an einer Flüssigkeitsansammlung in den Lungen (Lungenödem) leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <Phantasiebezeichnung> einnehmen.

Beenden Sie sofort die Einnahme von Nicorandil und informieren Sie Ihren Arzt, falls einer der folgenden Punkte für Sie zutrifft:

- Nicorandil kann Schäden in Ihrem Magen-Darm-Trakt verursachen wie etwa Geschwüre. Dies kann vor allem dann zu Problemen wie Blutungen, Fisteln, Perforationen, Abszessen führen, wenn Sie an einer Divertikulose leiden (ein Verdauungsproblem, das Ihren Dickdarm beeinträchtigt).
- wenn Ihre Augen sich röten, jucken oder anschwellen. Ihre Augen können Schaden genommen haben, weshalb Sie die Einnahme von <Phantasiebezeichnung> sofort beenden und Ihren Arzt informieren müssen.

Diese Nebenwirkungen können zu Beginn der Behandlung oder im späteren Behandlungsverlauf auftreten. Die einzig mögliche Reaktion ist eine Beendigung der Einnahme von Nicorandil. Sie dürfen keine Acetylsalicylsäure oder andere Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen (Kortikosteroide) einnehmen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <Phantasiebezeichnung> einnehmen:

- wenn Sie an niedrigem Blutdruck leiden,
- wenn Sie einen niedrigen Kaliumwert haben und Ihr Arzt Ihnen Kaliumergänzungsmittel verschrieben hat, wenn Sie an einer Nierenfunktionsstörung leiden, oder wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die die Kaliumspiegel erhöhen können,
- wenn Sie Herzprobleme wie etwa eine Herzschwäche haben,
- wenn Sie einen Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel haben.

Kinder

<Phantasiebezeichnung> wird nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen.

Einnahme von <Phantasiebezeichnung> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Der Grund hierfür ist, dass <Phantasiebezeichnung> die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen kann und einige andere Arzneimittel die Wirkung von <Phantasiebezeichnung> beeinflussen können.

Wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, nehmen Sie <Phantasieiname> nicht ein und wenden Sie sich an Ihren Arzt:

- Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz wie etwa Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil,
- Arzneimittel zur Behandlung einer pulmonalen Hypertonie wie etwa Riociguat.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Arzneimittel, die die Blutgefäße erweitern,
- Arzneimittel, die die Kaliumspiegel im Blut erhöhen,
- Dapoxetin, ein Arzneimittel zur Behandlung einer vorzeitigen Ejakulation,
- Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen (Kortikosteroide, nichtsteroidale Antirheumatika wie Ibuprofen),
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen,
- Aspirin (Acetylsalicylsäure).

Einnahme von <Phantasiebezeichnung> zusammen mit Alkohol

Nicorandil kann den Blutdruck senken. Wenn Sie während Ihrer Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> Alkohol trinken, könnte Ihr Blutdruck noch stärker gesenkt werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht einnehmen.

Es ist nicht bekannt, ob Nicorandil beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, sollten Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

<Phantasiebezeichnung> kann Schwindel oder Schwächegefühl verursachen. In diesem Fall dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist <Phantasiebezeichnung> einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis ist:

- Die übliche Anfangsdosis ist 10 mg zweimal täglich.
- Falls Sie besonders stark zu Kopfschmerzen neigen, könnte Ihr Arzt für die ersten paar Tage (2 bis 7 Tage) eine niedrigere Dosis von 5 mg zweimal täglich verschreiben.
- Ihr Arzt kann je nach Bedarf, Ansprechen auf die Behandlung und Verträglichkeit die Dosis auf bis zu 20 mg zweimal täglich erhöhen.

Nach Möglichkeit sollten Sie eine Dosis morgens und eine Dosis abends einnehmen.

Schlucken Sie die Tablette (zum Einnehmen).

Sie dürfen die Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung nehmen.

Die 10 mg-Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bei der 20 mg-Tablette dient die Bruchkerbe nur zum Teilen der Tablette, wenn Sie Schwierigkeiten haben, diese im Ganzen zu schlucken.

Sie dürfen das Trockenmittel, es ist die größere Tablette am Ende einer jeden Blisterpackung, nicht schlucken. Diese Tablette ist der Packung beigelegt, um <Phantasiebezeichnung> Tabletten vor Feuchtigkeit zu schützen. Auf der Blisterpackung wird klar angegeben, welche Tablette die Trockenmitteltablette ist. Falls Sie versehentlich eine dieser Trockenmitteltabletten eingenommen haben, sollte das für Sie unbedenklich sein, Sie sollten aber dennoch sofort Ihren Arzt verständigen.

Wenn Sie eine größere Menge von <Phantasiebezeichnung> eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, oder wenn ein Kind eine Ihrer Tabletten geschluckt hat, informieren Sie einen Arzt oder gehen Sie sofort zur Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses. Nehmen Sie die Packung des Arzneimittels mit. Möglicherweise spüren Sie die Wirkung eines gesenkten Blutdrucks in Form von Schwindel oder Schwächegefühl, eventuell haben Sie auch einen unregelmäßigen und schnelleren Herzschlag.

Wenn Sie die Einnahme von <Phantasiebezeichnung> vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie daran denken, außer es ist bald Zeit für Ihre nächste Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Folgendes bemerken:

Nicorandil kann Schäden in Ihrem Magen-Darm-Trakt verursachen wie etwa Geschwüre im Mund, auf der Zunge, im Magen, Darm (Dünn- und Dickdarm) sowie im After. Dadurch kann es zu Problemen wie Blutungen (Blut in Ihrem Stuhl oder Erbrochenem), Fisteln (unnatürlicher, röhrenförmiger Gang von einem Hohlraum im Körper zum nächsten oder zur Haut), Perforationen, Abszessen und Gewichtsverlust kommen. Geschwüre können auch an anderer Stelle auftreten: Haut, Genitalbereich und Nasenhöhle oder um ein Stoma herum (bei Personen mit einem künstlichen Darmausgang nach einer Kolostomie oder Ileostomie).

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen. Diese treten vor allem während der ersten Behandlungstage auf. Ihr Arzt wird möglicherweise schrittweise die Dosis erhöhen, um die Häufigkeit der Kopfschmerzen zu verringern.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindel
- sehr schneller, unregelmäßiger oder starker Herzschlag (Palpitationen)
- Hautrötung
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schwächegefühl.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Blutdruckabfall.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Hautausschlag
- Juckreiz
- Muskelschmerzen, die nicht durch körperliche Bewegung entstanden sind (Myalgie).

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- hohe Kaliumspiegel im Blut (Hyperkaliämie)
- rote, juckende, geschwollene oder tränende Augen (Konjunktivitis)
- Augenschäden
- Hornhautschäden
- Gelbfärbung der Haut und Augen, hell gefärbter Stuhl, dunkel gefärbter Urin. Dies können Anzeichen von Leberproblemen sein.
- Schwellung des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses, die zu Schluck- oder Atembeschwerden führen können
- Magenschmerzen.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Doppeltsehen (Diplopie).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist <Phantasiebezeichnung> aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

[ist national auszufüllen]

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

[ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

[ist national auszufüllen]

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten {Name des Mitgliedsstaates/Agentur} verfügbar