

Liite III

Valmisteyhteenveto, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste

Huomautus:

Valmisteyhteenveto, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste ovat tulos referraaliprosessista, johon tämä komission päätös liittyy.

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa tarvittaessa päivittää valmisteinformaation direktiivin 2001/83/EC osion III luvussa 4 säädelyn prosessin mukaisesti.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ikorel ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg tabletit

Dankor ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg tabletit

Ikorel ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg tabletit

Dankor ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg tabletit

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

<Invented name> on tarkoitettu vakaaoireisen sepelvaltimotaudin (stabiilin *angina pectoriksen*) oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla potilaille, joiden sairautta ensisijaiset antiangiinaaliset lääkkeet (kuten beetasalpaajat ja/tai kalsiumsalpaajat) eivät pidä riittävässä hallinnassa, joille niiden käyttö on vasta-aiheista tai jotka eivät siedä niitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavallinen terapeuttilinen alue on 10-20 mg kahdesti päivässä. Tavallinen aloitusannos on 10 mg kahdesti päivässä, mieluiten aamulla ja illalla. Annosta on suositeltavaa titrata tarvittaessa ylöspäin potilaan tarpeiden, vasteen ja sietokyvyn mukaan enintään 40 mg:aan kahdesti päivässä. Pienempää 5 mg:n aloitusannosta voidaan käyttää potilaille, jotka ovat erityisen alttiita päänsärylle.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille ei ole erityistä annossuositusta, mutta kuten kaikkien lääkkeiden kohdalla, pienimmän vaikuttavan annoksen käyttämistä suositellaan.

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole erityistä annossuositusta.

Pediatriiset potilaat

<Invented name> -valmistetta ei suositella pediatriisille potilaille, sillä sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tämän potilasryhmän hoidossa.

Antotapa

<Invented name> otetaan suun kautta.

Tabletit niellään kokonaisina aamulla ja illalla pienen nestemäärän kanssa.

Lääkkeen voi ottaa ruokailuista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys nikorandiilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki), vaikea hypotensio, tai sydämen vasemman kammion toimintahäiriö, johon liittyy matala täyttöpaine, tai sydämen dekompenzaatio.
- Fosfodiesteri 5:n estäjien käyttö, sillä se voi johtaa verenpaineen voimakkaaseen laskuun (ks. kohta 4.5).
- Liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden (kuten riosiguaatin) käyttö, sillä se voi johtaa verenpaineen voimakkaaseen laskuun (ks. kohta 4.5).
- Hypovolemia.
- Akuutti keuhkoödeema.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ulseraatiot: gastrointestinaalisia ulseraatioita, ihon ja limakalvojen ulseraatioita on raportoitu nikorandiilin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Gastrointestinaaliset ulseraatiot

Nikorandiilin aiheuttamia ulseraatioita saattaa esiintyä samalla potilaalla eri kohdissa. Ne ovat vaikeahoitoisia ja reagoivat useimmiten vain nikorandiilihoidon keskeyttämiseen. Jos kehittyy ulseraatioita, nikorandiilin käyttö on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.8). Terveystuon ammattilaisten pitää olla tietoisia nikorandiilin aiheuttamien ulseraatioiden oikea-aikaisen diagnosoimisen ja nikorandiilihoidon nopean keskeyttämisen tärkeydestä tällaisten ulseraatioiden ilmaantuessa. Nikorandiilihoidon aloittamisesta ulseraatioiden syntymiseen kestävä aika vaihtelee: niitä voi muodostua sekä pian hoidon aloittamisen jälkeen että vasta useita vuosia hoidon aloittamisen jälkeen.

Gastrointestinaalisista ulseraatioista johtuvaa gastrointestinaalista verenvuotoa on raportoitu nikorandiilihoidon yhteydessä. Asetyyliisalisyylihappoa tai tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ottavilla potilailla on kohonnut riski saada vakavia komplikaatioita, kuten gastrointestinaalista verenvuotoa. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan asetyyliisalisyylihapon tai tulehduskipulääkkeiden ja nikorandiilin samanaikaista käyttöä (ks. kohta 4.5).

Pitkälle edenneestä ulseraatiosta saattaa kehittyä perforaatio, fisteli tai märkäpesäke. Divertikkelitautia sairastavilla potilailla saattaa olla suurempi fistelien muodostumisen tai suolen perforaation riski nikorandiilihoidon aikana.

Gastrointestinaalisia perforaatioita on raportoitu samanaikaisen nikorandiili- ja kortikosteroidihoidon yhteydessä. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan kortikosteroidien samanaikaista käyttöä.

Silmän ulseraatiot

Sidekalvotulehdusta, sidekalvon haavaumia ja sarveiskalvon haavaumia on raportoitu hyvin harvinaisina haittavaikutuksina nikorandiilin käytön yhteydessä. Potilaille on kerrottava niiden oireista, ja heitä pitää seurata tarkasti sarveiskalvon haavauman varalta. Jos ulseraatioita kehittyy, nikorandiilihoito on keskeyttävä (ks. kohta 4.8).

Verenpaineen lasku

On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, jos nikorandiilia käytetään samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, joilla on verenpainetta laskeva vaikutus (ks. kohta 4.5 ja 4.8).

Sydämen vajaatoiminta

Tietojen puutteellisuudesta johtuen on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, jos nikorandiilia käytetään potilaille, joiden sydämen vajaatoiminnan NYHA-luokka on III tai IV.

Hyperkalemia

Vaikeaa hyperkalemiaa on raportoitu hyvin harvinaisena haittavaikutuksena nikorandiilin käytön yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä nikorandiilia yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat nostaa kaliumpitoisuutta, erityisesti hoidettaessa keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Kuivausaine

Tabletit ovat herkkiä kosteudelle, joten potilaita on neuvottava säilyttämään tabletteja läpipainopakkauksissa ottamiseen asti. Nikorandiilitablettien lisäksi jokainen läpipainopakkaus sisältää vaikuttavia aineita sisältämättömiä silikageelitabletteja kuivausaineena erikseen merkityssä läpipainopakkauksen osassa. Potilaita on neuvottava olemaan ottamatta näitä tabletteja. Kuivausainetablettien ottaminen vahingossa on yleensä vaaratonta, mutta se voi muuttaa vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien suunniteltua ottamisaikataulua.

Pediatriset potilaat

<Invented name> -valmistetta ei suositella pediatrisille potilaille, sillä sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tämän potilasryhmän hoidossa.

G6PD-puutos

<Invented name> -valmistetta pitää määrätä varoen potilaille, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos. Nikorandiili vaikuttaa jossakin määrin orgaanisen nitraattiosansa kautta. Orgaanisten nitraattien metabolia voi johtaa nitriittien muodostumiseen, ja ne saattavat laukaista methemoglobinemian potilailla, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nikorandiilin samanaikainen käyttö fosfodiesteriäsi 5:n estäjien, kuten sildenafilin, tadalafilin ja vardenafiihin, kanssa on vasta-aiheista, sillä se saattaa johtaa verenpaineen voimakkaaseen laskuun (synerginen vaikutus).

Samanaikainen käyttö liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorien (kuten riosiguaatin) kanssa on vasta-aiheista, sillä se voi johtaa verenpaineen voimakkaaseen laskuun.

Nikorandiilin terapeuttiset annokset saattavat alentaa verenpainetta. Jos nikorandiilia käytetään samanaikaisesti verenpainelääkkeiden tai muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden (esim. vasodilaattoreiden, trisyklisten masennuslääkkeiden, alkoholin) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa lisääntyä.

Dapoksetiinin määräämisessä nikorandiilia ottaville potilaille on noudatettava varovaisuutta, sillä ortostaattinen toleranssi saattaa laskea.

Gastrointestinaalisia perforaatioita on raportoitu nikorandiilin ja kortikosteroidien samanaikaisen käytön yhteydessä. Samanaikaista käyttöä harkittaessa on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta.

Samanaikaista tulehduskipulääkitystä, mukaan lukien asetyylisalisyylihappo sydän- ja verisuonitautien ehkäisyyn ja tulehdusten hoitoon, käyttävillä potilailla on kohonnut riski saada vaikeita komplikaatioita, kuten gastrointestinaalisia ulseraatioita, perforaatioita ja verenvuotoa (ks. kohta 4.4).

On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, jos nikorandiilia käytetään yhdessä muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka saattavat nostaa kaliumpitoisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Simetidiini (CYP:n estäjä) tai rifampisiini (CYP3A4:n induktori) eivät vaikuta merkittävästi nikorandiilin metaboliaan. Nikorandiili ei vaikuta asenokumarolin farmakodynamiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja nikorandiilin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi <Invented name> -valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Eläinkokeissa on havaittu, että nikorandiilia erittyy pieninä määrinä rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö nikorandiilia ihmisen rintamaitoon. Siksi <Invented name> -valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa riittävästi tietoa sen arvioimiseksi, aiheutuuko ihmisen hedelmällisyydelle riskiä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

<Invented name> -valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kuten muutkin vasodilaattorit, myös nikorandiili saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn alentamalla verenpainetta ja aiheuttamalla huimauksen ja heikotuksen tunteen kaltaisia oireita. Tämä vaikutus voi voimistua yhdessä alkoholin tai muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden (esim. vasodilaattoreiden, trisyklisten masennuslääkkeiden) kanssa (ks. kohta 4.5). Siksi potilaita on neuvottava välttämään ajamista tai koneiden käyttöä, jos näitä oireita ilmenee.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa kaikkein yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli päänsärky, jota ilmeni yli 30 %:lla potilaista, erityisesti ensimmäisten päivien aikana hoidon aloittamisen jälkeen, ja joka oli yleisin syy ennenaikaiselle tutkimuksesta vetäytymiselle. Annoksen asteittainen titraaminen saattaa vähentää näiden päänsärkyjen yleisyyttä (ks. kohta 4.2).

Nikorandiilin myyntiluvan jälkeisessä seurannassa ilmoitettiin lisäksi vakavia haittavaikutuksia, kuten ulseraatioita ja niiden aiheuttamia komplikaatioita (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten taulukko

Nikorandiilin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset on esitetty yhteenvetona alla olevassa taulukossa (MedDRA-) elinjärjestelmäluokittain ja yleisyysluokittain. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Hyperkalemia (ks. kohta 4.4 ja 4.5)	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus				
Silmät					Sarveiskalvon haavauma, sidekalvon haavauma, konjunktiviitti (ks. kohta 4.4)	Diplopia
Sydän		Sykkeen nousu				

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Verisuonisto		Pinnallisten verisuonien laajeneminen ja siihen liittyvä punastuminen	Verenpaineen lasku (ks. kohta 4.4)			
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu, pahoinvointi		Gastrointestinaaliset ulseraatiot (suutulehdus, aftat, suun haavat, kielen haavat, pienet suolistohaavat, suuret suolistohaavat, peräaukon haavat) (ks. alla ja kohta 4.4)		Gastrointestinaalinen verenvuoto (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi					Maksasairaudet kuten hepatiitti, kolestaasi tai keltatauti	
Iho ja ihonalainen kudος				Ihottuma, kutina	Angioedeema, ihon ja limakalvojen ulseraatiot (pääasiassa perianaaliset ulseraatiot, sukuelinten ulseraatiot ja parastomaaliset ulseraatiot) (ks. kohta 4.4)	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Myalgia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikotuksen tunne				

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Gastrointestinaaliset ulseraatiot

Gastrointestinaalisiin ulseraatioihin liittyviä komplikaatioita kuten perforaatiota, fisteleitä, märkäpesäkkeiden muodostumista, jotka toisinaan johtivat gastrointestinaaliseen verenvuotoon ja laihtumiseen, on ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu eri yleisyysluokissa IONA-tutkimuksessa (*Impact of Nicorandil in Angina*), jossa nikorandiilia käytettiin standardihoidon lisänä vakaaoireista sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla, joilla oli suuri kardiovaskulaaristen tapahtumien riski (ks. kohta 5.1).

	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Verenvuoto peräaukosta	Suun haavat	Vatsakivut
Iho ja ihonalaiset kudokset		Angioedeema	
Luusto, lihakset ja		Myalgia	

	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
sidekudos			

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Akuutin yliannostuksen tapauksessa oireena on todennäköisesti perifeerinen vasodilaatio, johon liittyy verenpaineen putoamista ja sydämen tiheilyöntisyyttä.

Hoito

Sydämen toiminnan seuranta ja yleisiä tukihoidotoimenpiteitä suositellaan. Jos niistä ei ole hyötyä, suositellaan veren plasmatilavuuden lisäämistä nestettä korvaamalla. Henkeä uhkaavissa tilanteissa on harkittava vasopressoreiden antamista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut iskeemisen sydäntaudin lääkkeet, ATC-koodi: C01DX16

Vaikutusmekanismi

Nikorandiili, nikotiiniamidin esteri, on vasodilatorinen, kahdella tavalla vaikuttava lääkeaine, joka johtaa sekä laskimo- että valtimoverisuonten sileiden toonisten lihasten relaksaatioon.

Sillä on kaliumkanavia avaava vaikutus. Kaliumkanavien aktivoituminen aiheuttaa verisuonten solukalvon hyperpolarisaatiota ja siihen liittyen valtimoiden lihaksien relaksaatiota, mikä johtaa valtimoiden laajenemiseen ja jälkikuormituksen pienemiseen. Lisäksi kaliumkanavien aktivoituminen johtaa sydäntä suojaaviin vaikutuksiin jäljittelemällä sydänlihaksen totuttamista iskemiaan.

Nitraattiosansa ansiosta nikorandiili rentouttaa myös verisuonien sileitä lihaksia, erityisesti laskimojärjestelmässä, lisäämällä intrasellulaarista syklistä guanosiinimonofosfaattia (cGMP). Tämä johtaa pakkautumisen lisääntymiseen kapasitanssisuonissa ja esikuormituksen vähenemiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Nikorandiililla on osoitettu olevan suora vaikutus sepelvaltimoihin, sekä niiden normaaleihin että stenoottisiin segmentteihin, ilman steal-ilmion kehittymistä. Lisäksi loppudiasistolisen paineen ja seinämäpaineen aleneminen vähentää verenkierron vastuksen ekstravaskulaarista komponenttia. Lopulta tämä johtaa sydänlihaksen parantuneeseen happitasapainoon ja sydänlihaksen poststenoottisten alueiden parantuneeseen verenvirtaukseen.

Lisäksi nikorandiililla on osoitettu olevan spasmolyttista toimintaa sekä *in vitro*- että *in vivo* - tutkimuksissa, ja se torjuu metakoliinin tai noradrenaliinin aiheuttamia sepelvaltimospasmeja.

Nikorandiililla ei ole suoraa vaikutusta sydänlihaksen supistumiskykyyn.

Kliininen teho ja turvallisuus

IONA-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus, johon osallistui 5126 kroonista vakaaoireista sepelvaltimotautia sairastavaa, yli 45-vuotiasta potilasta. Potilaita hoidettiin tavanomaisilla angina pectoris -kohtauksia estävällä hoidoilla, ja heillä oli suuri kardiovaskulaaristen

tapahtumien riski. Suuri riski määriteltiin seuraavasti: heidän anamneesissaan oli joko 1) aikaisempi sydäninfarkti tai, 2) sepelvaltimon ohitusleikkaus tai 3) verisuonten varjoaineröntgenkuvauksessa tai positiivisella rasisuskokeella kahden edeltävän vuoden aikana varmistettu sepelvaltimotauti, yhdistettynä yhteen tai useampaan seuraavista tekijöistä: EKG:ssa havaittu sydämen vasemman kammion liikakasvu, vasemman kammon ejektiofraktio $\leq 45\%$ tai loppudiasistolinen läpimitta $> 55\text{ mm}$, ikä ≥ 65 , diabetes, hypertensio, ääreisverisuonten sairaus tai aivoverisuonisairaus. Potilaat suljettiin ulos tutkimuksesta, jos he saivat sulfonyyliureaa, koska näiden potilaiden ei uskottu hyötyvän (sulfonyyliurean vaikuttavat aineet saattavat sulkea kaliumkanavia ja saattavat siten antagonisoida osaa nikoradiilin vaikutuksista). Tutkimuksen jälkiseurannassa päätetapahtuma analysoitiin 12-36 kuukauden kuluttua keskiarvon ollessa 1,6 vuotta.

Yhdistetty ensisijainen päätetapahtuma (sepelvaltimotautiin (CHD) liittyvä kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai suunnittelematon sisäänotto sairaalaan sydänperäisen rintakivun takia) esiintyi 337 potilaalla (13,1 %), jotka olivat saaneet 20 mg nikorandiilia kahdesti päivässä, ja 398 potilaalla (15,5 %), jotka olivat saaneet lumelääkettä (riskisuhde (HR) 0,83; 95 %:n luottamusväli (CI) 0,72-0,97; $p=0,014$).

5.2 Farmakokinetiikka

Nikorandiilin farmakokinetiikka on lineaarinen 5-40 mg:n alueella.

Imeytyminen

Suun kautta ottamisen jälkeen nikorandiili imeytyy nopeasti ja täydellisesti maha-suolikanavasta riippumatta aterioinnista. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 75 %. Merkittävää maksan ensikierron metaboliaa ei esiinny.

Huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) saavutetaan noin 30-60 minuutin kuluttua. Pitoisuuden plasmassa (ja kokonaisaltistuksen AUC)) suhde otettuun annokseen on lineaarinen.

Vakaa tila saavutetaan nopeasti (4-5 päivän sisällä) kun lääkeainetta otetaan toistuvasti suun kautta (kahdesti päivässä).

Vakaassa tilassa kumulaatiosuhde (perustuu AUC-arvoon) on noin 2, kun annos on 20 mg tabletti kahdesti päivässä ja 1,7 kun annos on 10 mg:n tabletti kahdesti päivässä.

Jakautuminen

Valmisteen jakautuminen elimistössä pysyy vakaana terapeuttisen alueen sisällä otetusta annoksesta riippumatta.

Nikorandiilin jakautumistilavuus suonensisäisen (i.v.) antamisen jälkeen on 1,04 l/painokilo. Nikorandiili sitoutuu vain vähäisessä määrin ihmisen plasman proteiineihin (sitoutunut osuus noin 25 %).

Biotransformaatio

Nikorandiili metaboloituu pääasiassa maksassa denitrifikaation kautta sarjaksi erilaisia yhdisteitä, joilla ei ole kardiovaskulaarista vaikutusta. Muuntumattoman nikorandiilin osuus plasman radioaktiivisesta AUC:sta oli 45,5 % ja sen alkoholimetaboliitin, N-(hydroksietyyli)-nikotiiniamidin, osuus oli 40,5 %. Muiden metaboliittien osuus radioaktiivisesta AUC:sta oli jäljelle jäänyt osuus eli 20 %.

Nikorandiili eliminoiduu pääasiassa virtsaan metaboliitteina, sillä muuttumatonta lääkettä on ihmisen virtsassa alle 1 % annetusta annoksesta (0-48 tuntia). N-(2-hydroksietyyli)-nikotiiniamidi on runsaimmin esiintyvä metaboliitti (noin 8,9 % annetusta annoksesta 48 tunnin sisällä), seuraavaksi yleisimpiä ovat nikotiiniuriinihappo (5,7 %), nikotiiniamidi (1,34 %), N-metyyli-nikotiiniamidi (0,61 %) ja nikotiinihappo (0,40 %). Nämä metaboliitit edustivat nikorandiilin pääasiallista transformaatioreittiä.

Eliminaatio

Pitoisuus plasmassa pienenee kahdessa vaiheessa:

- nopea vaihe, jossa puoliintumisaika on noin 1 tunti, ja jonka aikana noin 96 % altistuksesta poistui
- hidas eliminaatiovaihe, joka kestää noin 12 tuntia sen jälkeen, kun on otettu 20 mg kahdesti päivässä suun kautta.

4-5 mg:n suonensisäisen annostelun (5 minuutin infuusio) jälkeen kokonaispuhdistuma elimistöstä oli noin 40-55 l/tunti.

Nikorandiili ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan; ulosteeseen tapahtuva erittyminen on hyvin vähäistä.

Erityiset potilasryhmät

Nikorandiilin farmakokineettisessä profiilissa ei ole osoitettu tapahtuvan kliinisesti merkittäviä muutoksia suuren riskin potilasryhmissä, joita ovat mm. iäkkäät ja maksasairautta tai kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat.

Farmakokineettiset suhteet

Simetidiinin tai rifampisiinin (maksan mikrosomaalisten mixed-function -oksidaasien inhibiittori ja induktori) käyttö ei näytä muuttavan merkittävästi nikorandiilin metaboliaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haitat hedelmällisyydelle

Hedelmällisyystutkimuksissa ei ole todettu vaikutusta koiras- tai naarasrottien pariutumiskykyyn, mutta elävien sikiöiden ja kiinnittyneiden hedelmöityneiden munasolujen lukumäärät olivat alentuneet suuria annoksia käytettäessä. Kivesten histopatologisia muutoksia (spermatogeenisten solujen vähenemistä) havaittiin toistuvan annoksen toksisuuskokeissa. Kivestoksisuutta koskeneissa lisätutkimuksissa ilmeni veren heikentynyttä virtausta kiveksissä ja testosteronin alentuneita pitoisuuksia veressä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että nikorandiilin kivestoksisuus liittyy veren virtauksen vähenemiseen, joka johtuu sydämen minuuttitulavuuden alentumisesta. Hoidon lopettamisen jälkeen palautumista nikorandiililla aiheutetusta kivestoksisuudesta havaittiin 4 viikon kuluttua, mikä osoittaa, etteivät havaitut muutokset ole pysyviä.

Alkiotoksisuus sekä peri- ja postnataalin toksisuus

Radioaktiivisesti merkitty nikorandiili läpäisi istukan tiineillä rotilla.

Rotilla ja kaniineilla havaittiin alkiotoksisuutta, kun naaraat oli altistettu nikorandiiliannoksille, jotka olivat niille toksisia. Teratogeenisuudesta ei ole näyttöä (rotalla ja kaniinilla), eikä myöskään epänormaalista pre- tai postnataalista fyysisestä tai käytöksen kehityksestä (rotalla).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

[täytetään kansallisesti]

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

10 mg:n ja 20 mg:n tablettien ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ikorel ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg tabletit
Dankor ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg tabletit
Ikorel ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg tabletit
Dankor ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg tabletit
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

nikorandiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 10 mg nikorandiilia.
Jokainen tabletti sisältää 20 mg nikorandiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletit
30 tablettia
60 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Jokainen läpipainolevy sisältää kuivausainetta.
Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

EXP

Käytä läpipainolevy 30 vuorokauden kuluessa avaamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

<Invented name> 10 mg [täytetään kansallisesti]

<Invented name> 20 mg [täytetään kansallisesti]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainolevy / 10 mg ja 20 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ikorel ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg tabletit
Dankor ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg tabletit
Ikorel ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg tabletit
Dankor ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg tabletit
[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

nikorandiili

Suun kautta

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä läpipainolevy 30 vuorokauden kuluessa avaamisesta.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä niele kuivausainetta.

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ikorel ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg tabletit
Dankor ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg tabletit
Ikorel ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg tabletit
Dankor ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg tabletit
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

nikorandiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä <Invented name> on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <Invented name> -valmistetta
3. Miten <Invented name> -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. <Invented name> -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä <Invented name> on ja mihin sitä käytetään

<Invented name> sisältää nikorandiili-nimistä lääkeainetta. Se on kaliumkanavan aktivaattorien ryhmään kuuluva lääke. Se toimii lisäämällä veren virtausta sydämen verisuonissa. Se parantaa sydänlihaksesi veren- ja hapensaantia ja vähentää sen työmäärää.

<Invented name> -valmistetta käytetään sydänsairautesi kivuliaiden ja puristavien oireiden (angina pectoris eli rasisrintakipu) ennaltaehkäisyyn ja lievittämiseen. Sitä käytetään aikuisille potilaille, jotka eivät siedä tai eivät voi ottaa beetasalpaajiksi ja/tai kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuja sydänlääkkeitä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <Invented name> -valmistetta

Älä ota <Invented name> -valmistetta

- jos olet allerginen nikorandiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on matala verenpaine (hypotensio)jos sinulla on sydänsairauksia kuten sydänperäinen sokki, sydämen vasemman kammion vajaatoiminta, johon liittyy matala täyttöpaine tai sydämen epätasapainotila tai sokki
- jos käytät erektiohäiriön hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, kuten sildenafiliä, tadalafilia, vardenafiliä (fosfodiesteriäasin estäjiä) tai keuhkoverenpainetaudin hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä kuten riosiguaattia (guanylaattisyklaasin stimulaattoria); tämä voi voimakkaasti muuttaa verenpainettasi
- jos sinulla on pienentynyt veritilavuus
- jos keuhkoihisi on kertynyt nestettä (keuhkopöhö).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat <Invented name> -valmistetta.

Lopeta välittömästi nikorandiilin ottaminen ja kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

- Nikorandiili voi aiheuttaa vaurioita, kuten haavaumia, maha-suolikanavaan. Niistä voi kehittyä häiriöitä, kuten verenvuotoa, fisteleitä, perforaatioita, märkäpesäkkeitä, erityisesti jos sinulla on divertikuloosi eli umpipussitauti (ruoansulatukseen liittyvä sairaus, joka vaikuttaa paksusuolen toimintaan).
- Jos silmäsi alkavat punoittaa, kutista tai turpoavat. Sinulla saattaa olla silmän vaurio, keskeytä <Invented name> -valmisteen ottaminen ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Näitä haittavaikutuksia voi ilmaantua hoidon alkaessa tai hoidon myöhemmässä vaiheessa. Ainoa mahdollinen hoito on nikorandiilin käytön lopettaminen. Älä ota aspiriinia tai mitään tulehduslääkettä (kortikosteroideja).

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat <Invented name> -valmistetta:

- jos sinulla on matala verenpaine
- jos sinulla on matala veren kaliumpitoisuus ja lääkäri on määrännyt sinulle kaliumlisän, tai jos sairastat munuaisten vajaatoimintaa tai käytät muita lääkevalmisteita, jotka voivat nostaa verem kaliumpitoisuutta
- jos sinulla on jokin sydänsairaus, esimerkiksi sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on glukoosi-6-fosfaatti-dehydrogenaasin puutos.

Lapset

<Invented name> -valmistetta ei suositella lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja <Invented name>

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että <Invented name> saattaa vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden toimintaan. Jotkin lääkkeet saattavat myös vaikuttaa <Invented name> -valmisteen toimintaan.

Älä ota tätä lääkettä ja kerro lääkärille, jos otat jotain seuraavista:

- impotenssin hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä kuten sildenafiliä, tadalafilia tai vardenafiilia
- keuhkoverenpainetaudin hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä kuten riosiguaattia.

Kerro lääkärille, jos käytät jotain seuraavista:

- korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä
- verisuonten laajentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä
- veren kaliumpitoisuuden kohottamiseen tarkoitettuja lääkkeitä
- ennenaikaisen siemensyöksyn hoitoon tarkoitettua lääkettä, dapoksetiinia
- tulehduksen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (kortikosteroideja, tulehduskipulääkkeitä kuten ibuprofeinia)
- masennuksen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä
- aspiriinia (asetyylisalisyylihappoa).

<Invented name> alkoholin kanssa

Nikorandiili voi alentaa verenpainetta. Jos juot alkoholia kun sinua hoidetaan <Invented name> -valmisteella, verenpaineesi voi laskea vieläkin enemmän.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Vältä tämän lääkkeen ottamista raskaana ollessasi.

Ei tiedetä erittykö nikorandiili ihmisen rintamaitoon. Älä imetä kun käytät tätä lääkettä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

<Invented name> saattaa aiheuttaa huimausta tai heikotuksen tunnetta. Jos näitä ilmenee, älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita.

3. Miten <Invented name> -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on:

- tavallinen aloitusannos on 10 mg kahdesti päivässä
- jos olet altis päänsäryille, lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän 5 mg:n annoksen kahdesti päivässä ensimmäisten päivien (päivät 2-7) ajaksi
- lääkäri saattaa nostaa annosta 20 mg:aan kahdesti päivässä riippuen tarpeestasi, hoitovasteestasi ja sietokyvystäsi.

Ota mieluiten yksi annos aamulla ja toinen illalla.

Niele tabletti (suun kautta).

Älä poista tai irrota tablettia läpipainopakkauksesta ennen kuin olet valmis ottamaan sen.

10 mg:n tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

20 mg:n tabletissa on jakourre osiin jakamisen helpottamiseksi, jos sinulla on vaikeuksia niellä se kokonaisena.

Älä niele kuivausainetta, joka on jokaisen läpipainopakkauksen toisessa päässä oleva suurempi tabletti. Se on pakkauksessa suojaamassa <Invented name> -tabletteja kosteudelta. Kuivausainetabletti on merkitty läpipainopakkaukseen selkeästi. Jos vahingossa otat tällaisen kuivausainetabletin, se ei todennäköisesti aiheuta sinulle haittaa, mutta sinun pitää kertoa asiasta välittömästi lääkärille.

Jos otat enemmän <Invented name> -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat useampia tabletteja kuin sinun pitäisi, tai jos lapsi nielee tabletin, kerro välittömästi lääkärille tai mene viipymättä sairaalan päivystyspoliklinikalle. Ota lääkepakkaus mukaasi. Saatat saada verenpaineen laskuun liittyviä oireita kuten huimausta ja heikotuksen tunnetta. Saatat myös tuntea sydämen epäsäännöllistä ja tavallista nopeampaa sykettä.

Jos unohdat ottaa <Invented name> -valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistaessasi, ellei ole jo melkein seuraavan annoksen aika. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

Nikorandiili voi aiheuttaa vaurioita maha-suolikanavaan, kuten haavoja suuhun, kieleen, mahalaukkuun, suoleen (ohut- ja paksusuoleen) ja peräaukkoon. Tämä voi johtaa häiriöihin, joita voivat olla esimerkiksi verenvuoto (verta ulosteessa tai oksennuksessa), fistelit (epänormaali tiehyet ruumiinontelosta toiseen tai ihoon), perforaatiot eli puhkeamat, märkäpesäkkeiden muodostuminen, laihtuminen. Haavoja saattaa ilmestyä myös muualle, esimerkiksi ihoon, sukupuolielimiin, nenäkäytävään tai avanteen (keinotekoinen aukko, jonka kautta poistetaan ulostetta paksusuolesta (kolostomia) tai sykkyräsuolesta (ileostomia)) ympärille.

Muita haittavaikutuksia ovat mm.:

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä)

- päänsärky, erityisesti ensimmäisinä päivinä hoidon aloittamisen jälkeen. Lääkäri saattaa nostaa annosta asteittain vähentääkseen päänsäryn esiintymistä.

Yleinen (voi esiintyä alle 1 potilaalla 10:sta)

- huimaus
- hyvin nopea, epätasainen tai voimakas sydämensyke (palpitaatio)
- ihon punastuminen
- pahoinvointi
- oksentaminen
- heikkouden tunne.

Melko harvinainen (voi esiintyä alle 1 potilaalla 100:sta)

- verenpaineen lasku.

Harvinainen (voi esiintyä alle 1 potilaalla 1 000:sta)

- ihottuma
- kutina
- lihaskipu, joka ei johdu liikunnasta (myalgia).

Hyvin harvinainen (voi esiintyä alle 1 potilaalla 10 000:sta)

- veren korkea kaliumpitoisuus (hyperkalemia)
- punaiset, kutisevat, turvonneet tai vetistävät silmät (konjunktiviitti)
- silmävauriot
- sarveiskalvon vauriot
- ihon ja silmien kellastuminen, vaaleat ulosteet, tumma virtsa – nämä saattavat olla maksavaurion merkkejä
- kasvojen, huulten, suun ja kielen turpoaminen, joka voi vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä
- vatsakivut.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- kahtena näkeminen (diplopia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. <Invented name> -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

[täytetään kansallisesti]

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

<Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:>

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

[täytetään kansallisesti]

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}.