

## **Annexe III**

### **Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice**

Remarque :

Ces Résumés des Caractéristiques du Produit, étiquetage et notice font suite à la procédure d'arbitrage à laquelle cette décision de la Commission se réfère.

L'information produit peut être mise à jour en conséquence par les Autorités compétentes nationales des Etats Membres en liaison avec l'Etat Membre de Référence, selon les procédures décrites au Chapitre 4 du Titre III de la Directive 2001/83/CE.

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ikorel et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 10 mg  
Dancor et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 10 mg  
Ikorel et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 20 mg  
Dancor et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 20 mg  
[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter en fonction du pays]

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

[À compléter en fonction du pays]

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

<Nom de fantaisie> est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angor stable insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention (tels que bêtabloquants et/ou antagonistes calciques).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie usuelle est de 10 à 20 mg deux fois par jour. La dose initiale habituelle est de 10 mg deux fois par jour, de préférence le matin et le soir. Il est recommandé d'augmenter progressivement la posologie en fonction des besoins, de la réponse et de la tolérance du patient, jusqu'à 40 mg deux fois par jour si nécessaire. Une dose initiale plus faible de 5 mg deux fois par jour peut être envisagée chez les patients particulièrement sujets aux céphalées.

#### *Patients âgés*

Il n'y a pas de posologie spécifique pour les patients âgés ; toutefois, comme pour tous les médicaments, il est recommandé d'utiliser la dose efficace la plus faible.

#### *Patients insuffisants hépatiques et/ou insuffisants rénaux*

Il n'y a pas de posologie spécifique pour les patients avec une insuffisance hépatique et/ou insuffisance rénale.

#### *Population pédiatrique*

Ikorel n'est pas recommandé chez les enfants car la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ce groupe de patients.

#### Mode d'administration

<Nom de fantaisie> est administré par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés matin et soir, en entier, avec un peu de liquide.

Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au nicorandil ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Choc (notamment choc cardiogénique), hypotension sévère, ou dysfonction ventriculaire gauche associée à une faible pression de remplissage ou à une décompensation cardiaque

- Utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5, car ceux-ci sont susceptibles d'entraîner une baisse importante de la pression artérielle (voir rubrique 4.5)
- Utilisation de stimulateur(s) de la guanylate cyclase soluble (tels que le riociguat), car ceux-ci sont susceptibles d'entraîner une baisse importante de la pression artérielle (voir rubrique 4.5)
- Hypovolémie
- Œdème aigu du poumon

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Ulcérations

Des ulcérations gastro-intestinales, de la peau et des muqueuses ont été rapportées avec le nicorandil (voir rubrique 4.8).

##### - Ulcérations gastro-intestinales

Des ulcérations à différents endroits du corps induites par le nicorandil peuvent survenir chez le même patient. Elles sont réfractaires au traitement et, dans la plupart des cas, répondent uniquement à l'arrêt du traitement par nicorandil. Si une ou plusieurs ulcération(s) apparaissent, il convient d'arrêter définitivement le nicorandil (voir rubrique 4.8). Les professionnels de santé doivent être avertis de l'importance du diagnostic rapide des ulcérations induites par le nicorandil et de l'arrêt rapide du traitement par nicorandil en cas d'ulcérations. Sur la base des données disponibles, l'apparition des ulcérations peut intervenir peu après l'instauration du traitement par nicorandil mais également jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par nicorandil.

Des hémorragies gastro-intestinales secondaires à une ulcération gastro-intestinale ont été rapportées avec le nicorandil. Les patients traités de façon concomitante par de l'acide acétylsalicylique ou AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) présentent un risque accru de complications sévères telles que des hémorragies gastro-intestinales. La prudence est donc de rigueur lorsque l'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique ou d'AINS avec du nicorandil est envisagée (voir rubrique 4.5).

À un stade avancé, les ulcères peuvent évoluer en perforation, formation de fistule ou d'abcès. Les patients souffrant de maladie diverticulaire présentent un risque particulier de formation de fistule ou de perforation intestinale durant le traitement par nicorandil.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante du nicorandil avec des corticoïdes. La prudence est donc de rigueur lorsqu'une utilisation concomitante avec des corticoïdes est envisagée.

##### - Ulcérations oculaires

De très rares cas de conjonctivite, d'ulcère de la conjonctive et d'ulcère de la cornée ont été rapportés avec le nicorandil. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes d'ulcérations de la cornée et doivent être surveillés attentivement. Si une ou plusieurs ulcération(s) se développe(nt), le nicorandil doit être arrêté (voir rubrique 4.8).

##### Baisse de la tension artérielle

La prudence est recommandée en cas d'utilisation de nicorandil avec d'autres médicaments hypotenseurs (voir rubriques 4.5 et 4.8).

##### Insuffisance cardiaque

En raison du manque de données, la prudence est recommandée en cas d'utilisation de nicorandil chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV.

### Hyperkaliémie

Des cas d'hyperkaliémie sévère ont été très rarement rapportés avec le nicorandil. Le nicorandil doit être utilisé avec prudence en cas d'association avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium, particulièrement en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubriques 4.5 et 4.8).

### Agent déshydratant

Les comprimés sont sensibles à l'humidité ; les patients doivent être informés que les comprimés doivent être conservés dans leur plaquette jusqu'au moment de la prise. Outre les comprimés de nicorandil, chaque plaquette contient des comprimés de gel de silice sans principe actif dans une zone séparée identifiée utilisés comme agent déshydratant. Les patients doivent être informés qu'il ne faut pas ingérer ces comprimés. L'ingestion accidentelle de cet agent déshydratant est généralement sans conséquence ; toutefois, elle pourrait perturber le calendrier de prise des comprimés actifs.

### Population pédiatrique

<Nom de fantaisie> n'est pas recommandé chez les enfants car la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ce groupe de patients.

### Déficit en G6PD

<Nom de fantaisie> doit être utilisé avec prudence chez les patients avec un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Le nicorandil agit notamment grâce à son groupement nitrate organique. Le métabolisme des nitrates organiques peut entraîner la formation de nitrites susceptibles de déclencher une méthémoglobinémie chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

L'utilisation concomitante de nicorandil avec un inhibiteur de la phosphodiesterase 5, tel que le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil, est contre-indiquée car elle peut entraîner une baisse importante de la pression artérielle (effet synergique).

L'utilisation concomitante d'un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (tel que le riociguat) est contre-indiquée car elle peut entraîner une baisse importante de la pression artérielle.

Aux doses thérapeutiques, le nicorandil peut avoir un effet hypotenseur.

Si le nicorandil est utilisé de façon concomitante avec des antihypertenseurs ou d'autres médicaments ayant un effet hypotenseur (par ex. les vasodilatateurs, les antidépresseurs tricycliques ou l'alcool), l'effet hypotenseur pourrait être majoré.

La dapoxétine doit être prescrite avec prudence chez les patients sous nicorandil en raison d'une diminution possible de la tolérance orthostatique.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante de nicorandil avec des corticoïdes. La prudence est de rigueur lorsqu'une utilisation concomitante est envisagée. En cas de prise concomitante avec un AINS, notamment l'acide acétylsalicylique, que ce soit en prévention cardiovasculaire ou à des doses anti-inflammatoires, le risque de complications sévères telles que des ulcérations gastro-intestinales, des perforations et des hémorragies est majoré (voir rubrique 4.4).

La prudence est recommandée lorsque le nicorandil est associé avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Le métabolisme du nicorandil n'est pas significativement affecté par la cimétidine (un inhibiteur du CYP) ou la rifampicine (un inducteur du CYP3A4). Le nicorandil n'affecte pas la pharmacodynamique de l'acénocoumarol.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### *Grossesse*

Il n'existe pas ou peu de données concernant l'utilisation de nicorandil chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de<Nom de fantaisie> pendant la grossesse.

### *Allaitement*

Des études effectuées chez l'animal ont montré que le nicorandil est excrété en petites quantités dans le lait maternel. Ne sachant pas si le nicorandil passe dans le lait maternel, l'administration de<Nom de fantaisie> n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

### *Fertilité*

Les données sur la fertilité sont insuffisantes pour estimer le risque chez l'homme (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

<Nom de fantaisie> a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En effet, comme avec d'autres vasodilatateurs, les effets hypotenseurs ainsi que les vertiges et la sensation de faiblesse induits par le nicorandil peuvent réduire l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cet effet peut être majoré en cas d'association avec l'alcool ou d'autres médicaments ayant un effet hypotenseur (par ex. des vasodilatateurs ou des antidépresseurs tricycliques) (voir rubrique 4.5). Les patients doivent donc être informés du fait qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines si ces symptômes se produisent.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les essais cliniques a été les céphalées, survenant chez plus de 30 % des patients, particulièrement pendant les premiers jours de traitement, et qui est responsable de la majeure partie des arrêts de traitement dans les essais cliniques. Une augmentation progressive de la posologie pourrait réduire la fréquence de ces céphalées (voir rubrique 4.2).

De plus, des effets indésirables graves, y compris des ulcérations et leurs complications (voir rubrique 4.4), ont été rapportés durant la surveillance après la mise sur le marché du nicorandil.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec le nicorandil sont présentées dans le tableau suivant par classe de systèmes d'organes (MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Très rare ( $< 1/10\ 000$ ), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					Hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Sensation vertigineuse				
<b>Affections oculaires</b>					Ulcère de la cornée, ulcère de la conjonctive, conjonctivite (voir rubrique 4.4)	Diplopie
<b>Affections cardiaques</b>		Augmentation de la fréquence cardiaque				
<b>Affections vasculaires</b>		Vasodilatation cutanée avec flush	Baisse de la pression artérielle (voir rubrique 4.4)			
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Vomissements, nausées		Ulcérations gastro-intestinales (stomatite, aphtose, ulcère buccal, ulcère de la langue, ulcère de l'intestin grêle, ulcère du gros intestin, ulcère anal) (voir ci-dessous et rubrique 4.4)		Hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)
<b>Affections hépatobiliaires</b>					Atteintes hépatiques telles qu'hépatite, cholestase ou jaunisse	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				Éruption cutanée, prurit	Angio-œdème, ulcérations de la peau et des muqueuses (principalement ulcérations périanales, ulcérations génitales et ulcérations péristomiales) (voir rubrique 4.4)	

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>				Myalgie		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Sensation de faiblesse				

#### Description de certains effets indésirables

##### *Ulcérations gastro-intestinales*

Des complications de type ulcération gastro-intestinale ont été rapportées, telles que perforation, formation de fistule ou d'abcès, entraînant parfois une hémorragie gastro-intestinale et une perte de poids (voir rubrique 4.4).

#### Informations complémentaires

De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés à des fréquences différentes dans l'étude IONA (Impact of Nicorandil in Angina [effet du nicorandil dans l'angor]), dans le cadre de laquelle le nicorandil a été utilisé en plus du traitement de référence chez des patients souffrant d'angor stable et présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1).

	Fréquent	Peu fréquent	Très rare
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Saignements rectaux	Ulcère buccal	Douleur abdominale
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Angio-œdème	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Myalgie	

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

#### Symptômes

En cas de surdosage, la symptomatologie attendue est une vasodilatation périphérique avec chute de la pression artérielle et tachycardie réflexe.

#### Prise en charge

Il est recommandé de mettre en place une surveillance de la fonction cardiaque et des mesures d'assistance. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, il est recommandé d'augmenter le volume de plasma en circulation par l'administration de soluté de remplissage. En cas de mise en jeu du pronostic vital, l'administration de vasopresseurs doit être envisagée.



## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres vasodilatateurs en cardiologie  
, Code ATC : C01DX16

#### Mécanisme d'action

Le nicorandil, un ester du nicotinamide, est un vasodilatateur doté d'un double mécanisme d'action, qui entraîne une relaxation des muscles vasculaires toniques lisses à la fois au niveau veineux et artériel des vaisseaux.

Il possède un effet d'ouverture des canaux potassiques. Cette activation des canaux potassiques induit une hyperpolarisation des membranes cellulaires vasculaires s'accompagnant d'un effet myorelaxant artériel, et donc d'une vasodilatation artérielle et d'une réduction de la post-charge. De plus, l'activation des canaux potassiques entraîne une cardioprotection par reproduction du préconditionnement ischémique.

Grâce à son radical nitré, le nicorandil a également un effet relaxant sur la musculature vasculaire lisse, en particulier dans le système veineux, par une augmentation de la guanosine monophosphate cyclique intracellulaire (GMPc). Ceci entraîne une augmentation de la capacité vasculaire associée à une diminution de la précharge.

#### Effets pharmacodynamiques

Il a été démontré que le nicorandil exerce un effet direct sur les artères coronaires, à la fois sur les segments normaux et sténosés, sans entraîner de phénomène de vol coronaire. De plus, la réduction de la pression télédiastolique et de la tension pariétale induit une baisse de la composante extravasculaire de la résistance vasculaire. Il s'ensuit une amélioration de l'oxygénation du myocarde et une augmentation du débit sanguin dans les zones myocardiques poststénotiques.

De plus, le nicorandil a démontré une activité spasmolytique dans des études à la fois in vitro et in vivo et lève le spasme coronaire induit par la méthacholine ou la noradrénaline.

Le nicorandil n'a pas d'effet direct sur la contractilité myocardique.

li

#### Efficacité et sécurité clinique

L'étude IONA était une étude randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 5 126 patients âgés de plus de 45 ans souffrant d'angor stable chronique, traités par des traitements anti-angineux standards et présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires défini par l'un des éléments suivants : 1) antécédents d'infarctus du myocarde, ou 2) pontage coronaire, ou 3) coronaropathie confirmée par une angiographie ou une épreuve d'effort positive au cours des deux années précédentes, associé à l'un des critères suivants : hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG, dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 45$  %, ou un diamètre télédiastolique de  $>55$  mm), âge  $\geq 65$  ans, diabète, hypertension, artériopathie périphérique ou maladie cérébrovasculaire. N'ont pas été inclus dans l'étude les patients recevant un traitement par sulfonylurées car il a été estimé que ces patients pourraient ne pas tirer de bénéfice du traitement ; (les sulfonylurées peuvent potentiellement fermer les canaux potassiques et donc avoir des effets s'opposant à certains de ceux du nicorandil). Le suivi de l'étude pour analyse du critère d'évaluation a duré entre 12 et 36 mois, avec une moyenne de 1,6 an.

Le critère d'évaluation principal composite (décès suite à une coronaropathie, infarctus du myocarde non fatal ou hospitalisation non programmée pour douleur thoracique d'origine cardiaque) a été atteint chez 337 (13,1 %) des patients traités par nicorandil à 20 mg deux fois par jour par rapport à 389 (15,5 %) des patients recevant un placebo (risque relatif 0,83 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,72 à 0,97 ;  $p = 0,014$ ).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique est linéaire aux doses de 5 mg à 40 mg.

### Absorption

Après administration orale, le nicorandil est rapidement et complètement absorbé au niveau du tube digestif, indépendamment de la prise d'aliments. La biodisponibilité absolue est d'environ 75 %. Il n'y a pas d'effet significatif de premier passage hépatique.

Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) sont atteintes en 30 à 60 minutes environ. La concentration plasmatique (et l'aire sous la courbe [ASC]) est en relation linéaire avec la dose ingérée.

L'état d'équilibre est atteint rapidement (en 4 à 5 jours) lors d'une administration orale répétée (selon un schéma de 2 prises par jour).

À l'état d'équilibre, le rapport d'accumulation (sur la base de l'ASC) se situe autour de 2 pour les comprimés à 20 mg 2 fois par jour et de 1,7 pour les comprimés à 10 mg 2 fois par jour.

### Distribution

Dans la marge thérapeutique, les paramètres de distribution du produit dans l'organisme restent stables quelle que soit la dose.

Le volume de distribution du nicorandil après injection intraveineuse (IV) est de 1,04 l/kg de poids corporel. Le nicorandil n'est que faiblement lié aux protéines plasmatiques (fraction liée estimée autour de 25 %).

### Biotransformation

Le nicorandil est principalement métabolisé au niveau hépatique par dénitruration en une série de composés dénués d'activité cardiovasculaire. Dans le plasma, le nicorandil sous forme inchangée représentait 45,5 % de l'ASC radioactive, et le N-(2-hydroxyéthyl)-nicotinamide, métabolite hydroxylé représentait 40,5 %. Les autres métabolites représentaient les 20 % restants de l'ASC radioactive.

Le nicorandil est principalement éliminé par voie urinaire sous forme de métabolites, le produit parent constituant moins de 1 % de la dose administrée dans les urines humaines (0 à 48 heures). Le N-(2-hydroxyéthyl)-nicotinamide est le métabolite le plus abondant (environ 8,9 % de la dose administrée en 48 heures), suivi de l'acide nicotinique (5,7 %), du nicotinamide (1,34 %), du N-méthyl-nicotinamide (0,61 %) et de l'acide nicotinique (0,40 %). Ces métabolites représentent la principale voie de transformation du nicorandil.

### Élimination

La diminution des concentrations plasmatiques s'effectue en deux phases :

- une phase rapide, avec une demi-vie d'environ 1 heure, représentant 96 % de l'exposition plasmatique ;
- une phase d'élimination lente survenant environ 12 heures après l'administration de la dose orale de 20 mg 2 fois par jour.

Après administration intraveineuse de 4 à 5 mg (perfusion de 5 min), la clairance corporelle totale était d'environ 40 - 55 l/heure.

Le nicorandil et ses métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire, l'élimination par voie fécale étant très faible.

### Groupes de patients particuliers

Aucune modification cliniquement pertinente du profil pharmacocinétique du nicorandil n'a été établie dans les populations à risque telles que les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance hépatique ou les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

### Interactions pharmacocinétiques

Le métabolisme du nicorandil ne semble pas être modifié significativement par la cimétidine ou la rifampicine, qui sont respectivement un inhibiteur et un inducteur des oxydases microsomiales hépatiques à fonction mixte.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas présenté de risque particulier pour l'homme.

### *Altération de la fertilité*

Les études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effet sur la capacité d'accouplement des rats mâles ou femelles, mais une diminution du nombre de fœtus vivants et de sites d'implantation a été observée à doses élevées. Des modifications histopathologiques des testicules (diminution des cellules spermatogènes) ont été observées dans des études de toxicologie en administration répétée. D'autres études approfondies sur la toxicité testiculaire ont mis en évidence une diminution du débit sanguin dans les testicules et une réduction des taux sanguins de testostérone. Ces résultats suggèrent que la toxicité testiculaire due au nicorandil est associée à une diminution durable du débit sanguin provoquée par la réduction du débit cardiaque. À l'arrêt du traitement, une disparition de la toxicité testiculaire induite par le nicorandil a été observée après 4 semaines, ce qui indique que les changements observés sont réversibles.

### *Embryotoxicité et toxicité péri- et postnatale*

Après administration de nicorandil marqué par un élément radioactif, de la radioactivité a été observée dans le placenta chez les rates gravides.

Suite à l'exposition de nicorandil à des doses maternelles toxiques, un effet embryotoxique a été observée chez le rat et le lapin. Aucun effet tératogène (chez le rat et le lapin), ni développement physique ou comportemental pré- ou postnatal anormal (chez le rat) n'a été observé.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

[À compléter en fonction du pays]

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[À compléter en fonction du pays]

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[À compléter en fonction du pays]

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

[À compléter en fonction du pays]

## **ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR pour 10 mg et 20 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ikorel et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 10 mg  
Dancor et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 10 mg  
Ikorel et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 20 mg  
Dancor et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 20 mg  
[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

nicorandil

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient 10 mg de nicorandil.

Chaque comprimé contient 20 mg de nicorandil.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

[À compléter en fonction du pays]

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés

30 comprimés

60 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Contient un agent deshydratant dans chaque plaquette thermoformée.

Ne pas avaler l'agent deshydratant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

Utiliser la plaquette dans les 30 jours suivant son ouverture.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

[À compléter en fonction du pays]

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[À compléter en fonction du pays]

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

[À compléter en fonction du pays]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

<Nom de fantaisie> 10 mg [À compléter en fonction du pays]

<Nom de fantaisie> 20 mg [À compléter en fonction du pays]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**Plaquette thermoformée/10 mg et 20 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ikorel et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 10 mg  
Dancor et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 10 mg  
Ikorel et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 20 mg  
Dancor et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 20 mg  
[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

nicorandil

Voie orale

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :  
Utiliser la plaquette dans les 30 jours suivant son ouverture.

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. AUTRES**

Ne pas avaler l'agent deshydratant.



**NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### **Ikorel et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 10 mg**

Dancor et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 10 mg

### **Ikorel et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 20 mg**

Dancor et dénominations associées (voir Annexe I) comprimés à 20 mg

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]  
nicorandil

### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que <Nom de fantaisie> et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <Nom de fantaisie>
3. Comment prendre <Nom de fantaisie>
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver <Nom de fantaisie>
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que <Nom de fantaisie> et dans quel cas est-il utilisé ?**

<Nom de fantaisie> contient un médicament appelé nicorandil. Celui-ci fait partie d'un groupe de médicaments appelés « activateurs des canaux potassiques ». Il agit en augmentant le débit sanguin dans les vaisseaux du cœur. Il améliore l'apport en sang et en oxygène du muscle cardiaque et réduit sa charge de travail.

<Nom de fantaisie> est utilisé pour prévenir ou atténuer les symptômes douloureux d'oppression (angor) provoqués par votre maladie cardiaque. Il est utilisé chez les patients adultes qui ne tolèrent pas ou ne peuvent pas prendre de médicaments pour le cœur appelés « bêtabloquants » et/ou « antagonistes calciques ».

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <Nom de fantaisie> ?**

##### **Ne prenez jamais <Nom de fantaisie> :**

- si vous êtes allergique au nicorandil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si votre pression artérielle est basse (hypotension).
- si vous avez des problèmes cardiaques comme un choc cardiogénique ou une insuffisance ventriculaire gauche associée à une faible pression de remplissage ou une décompensation cardiaque ou un choc.
- si vous prenez des médicaments destinés à traiter l'impuissance sexuelle, tels que sildénafil, tadalafil, vardénafil (inhibiteurs de la phosphodiesterase), ou des médicaments destinés à traiter

l'hypertension pulmonaire, tels que le riociguat (stimulateurs de la guanylate cyclase). Ces médicaments peuvent avoir un effet grave sur votre pression artérielle.

- si votre volume sanguin est faible.
- si vous avez une accumulation de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre <Nom de fantaisie>

Arrêtez immédiatement de prendre le nicorandil et consultez votre médecin si vous vous trouvez dans l'un des cas suivants :

- Le nicorandil peut provoquer des lésions des voies gastro-intestinales telles que des ulcères. Celles-ci peuvent entraîner des problèmes tels que des saignements, fistules, perforations ou abcès, surtout si vous souffrez de maladie diverticulaire (une maladie digestive affectant le gros intestin).
- Si vos yeux deviennent rouges, gonflés ou démangent. Cela pourrait indiquer que vous présentez des lésions oculaires. Arrêtez de prendre <Nom de fantaisie> et contactez immédiatement votre médecin.

Ces effets indésirables peuvent survenir au début du traitement ou plus tard au cours du traitement. Le seul traitement possible consiste à arrêter de prendre le nicorandil. Ne prenez pas d'aspirine ni aucun médicament anti-inflammatoire (corticoïdes).

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre <Nom de fantaisie> :

- Si votre pression artérielle est basse .
- Si votre taux de potassium sanguin est faible et que votre médecin vous a prescrit des suppléments en potassium, ou si vous souffrez d'une atteinte de la fonction rénale ou que vous prenez d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium.
- Si vous souffrez de problèmes cardiaques tels qu'une insuffisance cardiaque.
- Si vous présentez un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

### **Enfants**

<Nom de fantaisie> n'est pas recommandé chez l'enfant.

### **Autres médicaments et <Nom de fantaisie>**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. <Nom de fantaisie> peut en effet modifier l'action d'autres médicaments. De même, certains médicaments peuvent modifier l'action de<Nom de fantaisie>.

Ne prenez pas ce médicament et adressez-vous à votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Médicaments destinés à traiter l'impuissance tels que sildénafil, tadalafil ou vardénafil.
- Médicaments destinés à traiter l'hypertension pulmonaire tels que le riociguat.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Médicaments destinés à traiter une tension trop élevée (hypertension)
- Médicaments destinés à dilater les vaisseaux sanguins.
- Médicaments destinés à augmenter le taux de potassium dans le sang.
- La dapoxétine, un médicament destiné à traiter l'éjaculation précoce.
- Médicaments destinés à traiter l'inflammation (corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène).
- Médicaments destinés à traiter la dépression.
- Aspirine (acide acétylsalicylique).

### **<Nom de fantaisie> avec de l'alcool**

Le nicorandil peut réduire votre pression artérielle. Si vous consommez de l'alcool pendant votre traitement par <Nom de fantaisie> votre pression artérielle pourrait diminuer davantage.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous devez éviter de prendre ce médicament pendant votre grossesse.

Le passage du nicorandil dans le lait maternel n'est pas connu. Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement avec ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

<Nom de fantaisie> peut provoquer des vertiges ou une sensation de faiblesse. Si cela se produit, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines.

## **3. Comment prendre <Nom de fantaisie> ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est la suivante :

- La dose initiale habituelle est de 10 mg deux fois par jour.
- Si vous souffrez souvent de maux de tête, une dose inférieure, de 5 mg deux fois par jour, pourra être prescrite par votre médecin pendant les premiers jours de traitement (2 à 7 jours).
- Votre médecin pourra augmenter la dose jusqu'à 20 mg deux fois par jour en fonction de vos besoins, de votre réponse et de votre tolérance au traitement.

De préférence, prenez une dose le matin et une dose le soir.

Avalez le comprimé (voie orale).

Sortez ou séparez le comprimé de la plaquette uniquement au moment de la prise.

Le comprimé de 10 mg peut être divisé en doses égales.

Le comprimé de 20 mg comporte une barre de cassure qui n'est là que pour vous aider à diviser le comprimé si vous éprouvez des difficultés à l'avaler en entier.

N'avalez pas l'agent déshydratant, qui est le gros comprimé se trouvant à une extrémité de chaque plaquette. Il est intégré dans l'emballage pour protéger <Nom de fantaisie> de l'humidité. La plaquette mentionne clairement quel comprimé est l'agent déshydratant. Si vous prenez accidentellement l'un de ces comprimés déshydratants, ils ne sont pas nocifs, mais contactez immédiatement votre médecin.

### **Si vous avez pris plus d'<Nom de fantaisie> que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû ou si un enfant a avalé l'un de vos comprimés, informez immédiatement un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences. Emportez la boîte du médicament avec vous. Vous pourrez ressentir des effets liés à la baisse de pression artérielle, tels que des vertiges ou une sensation de faiblesse. Vous pourrez aussi constater que votre cœur bat plus rapidement et de façon irrégulière.

**Si vous oubliez de prendre <Nom de fantaisie>**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez, sauf si vous êtes sur le point de prendre la dose suivante. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, adressez-vous immédiatement à votre médecin :**

Le nicorandil peut entraîner des lésions des voies gastro-intestinales telles que des ulcères de la bouche, de la langue, de l'estomac, de l'intestin (intestin grêle et gros intestin) ou de l'anus. Ces effets peuvent entraîner des problèmes tels que des saignements (sang dans les selles ou le vomi), fistules (passage anormal en forme de tube d'une cavité de l'organisme à une autre ou sur la peau), perforations, abcès, perte de poids. Des ulcères peuvent se produire à d'autres endroits tels que : peau, voies génitales et nasales ou autour d'une stomie (ouverture artificielle pour l'évacuation des déchets telle qu'une colostomie ou une iléostomie).

**Autres effets indésirables :**

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Maux de tête (surtout pendant les premiers jours de traitement). Votre médecin pourra augmenter progressivement la dose pour réduire la fréquence des maux de tête.

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Vertiges
- Battements cardiaques très rapides, forts ou irréguliers (palpitations)
- Rougeur sur la peau
- Envie de vomir (nausées)
- Vomissements
- Sensation de faiblesse.

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Baisse de la pression artérielle.

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Éruption cutanée
- Démangeaisons
- Douleurs musculaires non provoquées par l'exercice physique (myalgie).

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- Augmentation du taux de potassium dans le sang (hyperkaliémie)
- Rougeurs, démangeaisons, gonflement des yeux ou larmoiement (conjonctivite)
- Lésions oculaires
- Lésions de la cornée
- Coloration jaune de la peau et des yeux, selles claires, urines de couleur sombre – ceci peut être un signe de problèmes hépatiques
- Gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge qui peut entraîner des difficultés à avaler ou à respirer
- Maux d'estomac.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Vision double (diplopie).

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le **système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver <Nom de fantaisie>**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

[À compléter en fonction du pays]

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

#### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

[À compléter en fonction du pays]

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

#### **Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'EEE sous les dénominations suivantes :**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

#### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

[À compléter en fonction du pays]

#### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {MS/Agence }