

### **III. Melléklet**

#### **Alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató**

Megjegyzés:

Ez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató az előterjesztési eljárás eredménye alapján jött létre, amelyre ez a Bizottsági határozat vonatkozik.

Amennyiben szükséges, a tagállamok illetékes hatóságai, a referens tagállammal együttműködésben, a későbbiekben módosítják a kísérőiratokat a 2001/83/EK irányelv 4. fejezetének III. címében megállapított eljárásnak megfelelően.

## **ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ikorel és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 10 mg tablettá  
Dankor és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 10 mg tablettá  
Ikorel és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 20 mg tablettá  
Dankor és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 20 mg tablettá  
[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

[A tagállam tölti ki]

## 3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A(z) <Invented name> stabil angina pectoris tüneti kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik az elsővonalbeli antianginás terápiákkal (például béta-blokkolók és/vagy kalcium-antagonisták) nem megfelelően kontrolláltak, vagy akiknél ezekkel szemben ellenjavallat vagy intolerancia áll fenn.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A szokásos terápiás tartomány 10-20 mg, naponta kétszer. A szokásos kezdőadag naponta kétszer 10 mg nikorandil, lehetőleg reggel és este. Az adagot a beteg igényei, terápiás válasza és toleranciája függvényében, szükség esetén naponta kétszer 40 mg-ig javasolt növelni. Fejfájásra különösen hajlamos betegeknél alacsonyabb, naponta kétszer 5 mg-os kezdőadag alkalmazható.

#### *Idősek*

Idős betegeknél nincsenek különleges adagolási előírások, de mint minden gyógyszernél, a legalacsonyabb hatékony adag alkalmazása javasolt.

#### *Máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő betegek*

Máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek különleges adagolási előírások.

#### *Gyermekek*

A(z) <Invented name> gyermekbetegek kezelésére nem ajánlott, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a betegcsoportban nem igazolták.

#### Az alkalmazás módja

A(z) <Invented name> -t orálisan alkalmazandó.

A tablettát egészben, kevés folyadékkal kell lenyelni, reggel és este. Alkalmazása étkezéstől függetlenül történhet.

### 4.3 Ellenjavallatok

- A nikorandillal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Sokk (a kardiogén sokkot is beleértve), súlyos hypotonia, alacsony töltőnyomással vagy dekompenzációval járó bal kamrai dysfunctio esetén.
- Foszfodiészteráz-5-inhibitorok alkalmazása, mivel ez súlyos vérnyomáseséshez vezethet (lásd 4.5 pont).
- Szolubilis guanilat-cikláz-stimulátor(ok) (például riociguát) alkalmazása, mivel súlyos vérnyomásesést okozhat (lásd 4.5 pont).
- Hypovolaemia.
- Akut pulmonalis oedema.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Fekélyek:

A nikorandil alkalmazása mellett beszámoltak gastrointestinalis fekélyek, valamint bőr- és nyálkahártyafekélyek kialakulásáról (lásd 4.8 pont).

#### - Gastrointestinalis fekélyek kialakulása

Nikorandil indukálta fekélyképződés különböző lokalizációkban fordulhat elő ugyanazon betegnél. Ezek a fekélyek kezelésre refrakterek, és többnyire csak a nikorandil-kezelés leállítására reagálnak. Amennyiben fekély(ek) alakulnak ki, a nikorandilt azonnal le kell állítani (lásd 4.8 pont). Amennyiben ilyen fekélyek jelentkeznek, az egészségügyi szakembereknek tisztában kell lenniük a nikorandil indukálta fekélyek korai diagnosztizálásának és a nikorandil-kezelés gyors leállításának fontosságával. A rendelkezésre álló információk alapján a nikorandil alkalmazásának megkezdése és a fekélyképződés kialakulása között eltelt idő változó lehet; a fekély kialakulhat rövidebbel a nikorandil-kezelés megkezdése után, de akár évekkel később is.

Gastrointestinalis fekélyképződés következtében fellépő gastrointestinalis vérzésről számoltak be a nikorandil alkalmazása kapcsán. Acetilszalicilsavat vagy NSAID-okat (nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek) egyidejűleg szedő betegeknél fokozott a súlyos szövődmények, például a gastrointestinalis vérzés kockázata. Ezért óvatosság ajánlott, amennyiben acetilszalicilsav vagy NSAID-ok és nikorandil egyidejű alkalmazását tervezik (lásd 4.5 pont).

Előrehaladott stádiumban a fekélyekből perforatio, fistula vagy abscessus alakulhat ki. Diverticulosisban szenvedő betegnél különösen magas lehet a fistula-képződés és a bélperforáció kockázata a nikorandil-kezelés során.

Gastrointestinalis perforatiókról számoltak be nikorandil és kortikoszteroidok egyidejű alkalmazásával összefüggésben. Ezért óvatosság ajánlott, amennyiben kortikoszteroidok egyidejű alkalmazását tervezik.

#### - Szemfekélyek

A nikorandil alkalmazása mellett nagyon ritkán beszámoltak conjunctivitisről, conjunctiva fekélyről, valamint cornea fekélyről. A betegeket fel kell világosítani a társuló jelekről és tünetekről, és szorosan ellenőrizni kell őket a cornea fekélyek kialakulása szempontjából. Amennyiben fekély(ek) alakulnak ki, a nikorandilt le kell állítani (lásd 4.8 pont).

#### Vérnyomáscsökkenés

Óvatosság ajánlott, ha a nikorandilt vérnyomáscsökkentő hatású egyéb gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák (lásd 4.5 és 4.8 pont).

#### Szívelégtelenség

A nikorandil NYHA III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásakor óvatosság ajánlott az adatok hiánya miatt.

### Hyperkalaemia

Nikorandil alkalmazása mellett nagyon ritkán súlyos hyperkalaemiáról számoltak be. A nikorandil körültekintően alkalmazandó olyan egyéb gyógyszerekkel együtt, amelyek növelhetik a káliumszintet, különösen közepes-súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.5 és 4.8 pont).

### Páramentesítő

A tabletták nedvességre érzékenyek, ezért a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a bevételig a buboréksomagolásban tartsák a tablettákat. A nikorandil tabletták mellett minden buboréksomagolásban, külön megfelelő jelöléssel ellátott buborékrekeszben megtalálható egy hatóanyagot nem tartalmazó, páramentesítőként szolgáló szilikagél tablettá.

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy ezeket a tablettákat ne vegyék be. Bár a páramentesítő véletlen bevétele általában ártalmatlan, változást okozhat a hatóanyagot tartalmazó tabletták ütemezés szerinti bevitelében.

### Gyermekek

A(z) <Invented name> gyermekbetegek kezelésére nem ajánlott, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a betegcsoportban nem igazolták.

### G6PD-hiány

A(z) <Invented name> óvatosan alkalmazandó glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiányban szenvedő betegeknél. A nikorandil hatását részben a szerves nitrát molekuláris részén keresztül fejti ki. A szerves nitrátok metabolizmusa nitiritek képződését eredményezheti, ami glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiányban szenvedő betegeknél methaemoglobinaemiát idézhet elő.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Nikorandil és foszfodieszteráz-5-gátlók, például szildenafil, tadalafil, vardenafil egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mert súlyos vérnyomáscsökkenéshez vezethet (szinergista hatás).

Szolubilis guanilat-cikláz-stimulátor (például riociguát) egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mert súlyos vérnyomáscsökkenéshez vezethet.

A nikorandil terápiás adagokban csökkentheti a vérnyomást.

Ha a nikorandilt antihipertenzív szerekekkel vagy vérnyomáscsökkentő hatású egyéb gyógyszerekkel (például vazodilatátorok, triciklusos antidepresszánsok, alkohol) egyidejűleg alkalmazzák, a vérnyomáscsökkentő hatás fokozódhat.

Dapoxetin nikorandilt szedő betegnek csak fokozott körültekintéssel rendelhető a csökkent orthostaticus tolerancia lehetősége miatt.

Gastrointestinalis perforációkról számoltak be nikorandil és kortikoszteroidok egyidejű alkalmazásával összefüggésben. Óvatosság ajánlott, ha ilyen gyógyszerek együttes alkalmazását tervezik.

Olyan betegeknél, akik egyidejűleg NSAID-okat, köztük acetilszalicilsavat kapnak akár cardiovascularis preventív, akár gyulladásgátló adagokban, fokozott a súlyos szövődmények, például a gastrointestinalis fekélyképződés, perforáció és vérzés kockázata (lásd 4.4 pont).

Óvatosság ajánlott, amennyiben a nikorandilt olyan egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, melyek növelhetik a káliumszintet (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A cimetidin (CYP-gátló), illetve a rifampicin (CYP3A4-induktor) nem befolyásolja jelentős mértékben a nikorandil metabolizmusát. A nikorandil nem befolyásolja az acenokumarol farmakodinámiáját.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

A nikorandil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem, illetve korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukzív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A(z) <Invented name> alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

### Szoptatás

Állatkísérletek során igazolták, hogy a nikorandil kis mennyiségben kiválasztódik az állat tejébe. Nem ismert, hogy a nikorandil kiválasztódik-e a humán anyatejbe, ezért a(z) <Invented name> szedése szoptatás alatt nem ajánlott.

### Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat a humán kockázat becsléséhez (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A(z) <Invented name> befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az egyéb vazodilatátorokhoz hasonlóan, a nikorandil által előidézett vérnyomáscsökkentő hatás, valamint szédülés és gyengeségérzés hátrányosan befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ez a hatás fokozott lehet, ha a nikorandilt alkohollal vagy vérnyomáscsökkentő hatású egyéb készítménnyel (például vazodilatátorok, triciklusos antidepresszánsok) együtt alkalmazzák (lásd 4.5 pont). Ezért a betegeket figyelmeztetni kell, hogy ha ezek a tünetek jelentkeznek, akkor ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás volt, amely a betegek több mint 30%-ánál fordult elő, különösen a kezelés első napjaiban, és a legtöbb esetben ez volt felelős a vizsgálatból történő visszalépésért. A fokozatos adagnövelés csökkentheti e fejfájások gyakoriságát (lásd 4.2 pont).

Ezenkívül súlyos mellékhatásokról, köztük fekélyképződésről és ennek szövődményeiről (lásd 4.4 pont) számoltak be a nikorandil forgalomba hozatalát követő surveillance-e során.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban vannak összefoglalva a nikorandil alkalmazása során jelentett mellékhatások, szervrendszer (MedDRA szerint) és gyakoriság szerint csoportosítva. A gyakoriságok meghatározása: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek					Hyperkalaemia (lásd 4.4 és 4.5 pont)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés				
Szembetegségek					Cornea fekély,	Diplopia

	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
és szemészeti tünetek					conjunctiva fekély, conjunctivitis (lásd 4.4 pont)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szopora szívverés				
Érbetegségek és tünetek		Kipirulással járó vasodilatatio a bőrben	Vérnyomás csökkenés (lásd 4.4 pont)			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányás, hányinger		Gastrointestinális fekélyek (stomatitis, aphtosis, szájfekély, nyelvfekély, vékonybél fekély, vastagbél fekély, végbél fekély) (lásd alább és 4.4 pont)		Gastrointestinális vérzés (lásd 4.4 pont)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek					Májrendellenességek, például hepatitis, cholestasis vagy icterus.	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				Kiütés, pruritus	Angioedema, bőr- és nyálkahártyafekélyek (főként perianalis fekélyek, genitális fekélyek és parastomális fekélyek (lásd 4.4 pont)	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Myalgia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Gyengeségérzés				

### Egyes mellékhatások leírása

#### Gastrointestinalis fekélyek

A gastrointestinalis fekélyképződés szövödményeiről, például perforációról, fistuláról, illetve abscessusról számoltak be, amelyek egyes esetekben gastrointestinális vérzéshez és a testsúly csökkenéséhez vezettek (lásd 4.4 pont).

#### További információk

Ezenkívül az IONA (Impact of Nicorandil in Angina – A nikorandil anginára kifejtett hatása) vizsgálatban, melynek során stabil anginában szenvedő, illetve a cardiovascularis események tekintetében nagy kockázatának kitett betegeknek a standard terápia mellett alkalmazták a nikorandilt, a következő – különböző gyakorisággal előforduló – mellékhatásokról számoltak be (lásd 5.1 pont).

	<b>Gyakori</b>	<b>Nem gyakori</b>	<b>Nagyon ritka</b>
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Rectalis vérzés	Szájfekély	Hasi fájdalom
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		Angiooedema	
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		Myalgia	

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

### Tünetek

Akut túladagolás esetén valószínűleg vérnyomáseséssel járó perifériás vasodilatatio és reflexes tachycardia jelentkezhet tünetként.

### Kezelés

Javasolt a szív működés monitorozása, valamint általános, tüneti intézkedések. Ha ez nem vezet eredményre, javasolt a keringő plazmatér fogat növelése folyadékpótlás útján. Életveszélyes helyzetekben megfontolandó vazopresszorok alkalmazása.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szívbetegségekben alkalmazott egyéb vazodilatátorok, ATC kód: C01DX16

#### Hatásmechanizmus

A nikorandil - amely egy nikotinamid-észter - kettős hatásmechanizmusú vazodilatátor, amely az érrendszer vénás és artériás oldalán is az erek tónusos simaizmának elernyedését idézi elő.

Hatására megnyílnak a kálium csatornák. A kálium-csatornák ezen aktivációja az ér sejtmembránjának hiperpolarizációját idézi elő az artériafal izomzatát elernyesztő hatás kíséretében, így előidézve az artéria dilatációját és az utóterhelés (afterload) csökkenését. Ezenkívül a kálium-csatornák aktivációja az ischaemiás prekondicionálást utánzó kardioprotektív hatásokhoz vezet.



Nitrát molekuláriséje miatt a nikorandil az erek simaizmát is elernyeszti, különösen a vénás rendszerben, az intracelluláris ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) szint növelése útján. Ez a kapacitások vértároló képességének megnövekedéséhez vezet, amit az előterhelés (preload) csökkenése kísér.

#### Farmakodinámiás hatások

A nikorandilról igazolták, hogy közvetlen hatást fejt ki a koszorúerek normális és beszűkült szakaszaira egyaránt, anélkül, hogy „steal” jelenséget okozna. Továbbá a végdiasztolés nyomás és a falfeszülés csökkenése mérsékli a vascularis rezisztencia extravascularis komponensét. Ez végül a myocardium jobb oxigénegyensúlyához és kedvezőbb véráramlásához vezet a myocardium poststenotikus területein.

Továbbá a nikorandil *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során egyaránt spazmolitikus hatást mutatott, és visszafordítja a metakolin vagy noradrenalin által indukált coronaria spasmust.

A nikorandil nem fejt ki közvetlen hatást a myocardium kontraktilitására.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A IONA-vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebókontrollos vizsgálat volt, melyet 5126, 45 év feletti, krónikus stabil angina pectorisban szenvedő beteg bevonásával végeztek, akik standard antianginás terápiában részesültek, és a következő meghatározás szerinti cardiovascularis események tekintetében nagy kockázattal rendelkeztek: 1) korábbi myocardialis infarctus vagy 2) koszorúér-bypass graft műtét vagy 3) angiográfiával igazolt koszorúér-betegség vagy pozitív terheléses vizsgálat az előző két évben, valamint az alábbiak egyike: bal kamrai hypertrophia az EKG-n, a bal kamrai ejekciós frakció  $\leq 45\%$ , vagy a végdiasztolés átmérő  $>55$  mm,  $\geq 65$  éves életkor, diabetes, hypertonia, perifériás érbetegség vagy cerebrovascularis betegség. A betegeket kizárták a vizsgálatból, amennyiben szulfonilureát kaptak, mivel úgy vélték, hogy számukra nem feltétlenül lesz előnyös a kezelés (a szulfonilurea-készítmények potenciálisan zárják a káliumcsatornákat, ezáltal antagonizálhatják a nikorandil bizonyos hatásait). A végpontelemzéshez végzett vizsgálati utánkövetésre a 12. és a 36. hónap között került sor, az átlag 1,6 év volt.

Az elsődleges összetett végpont (koszorúér-betegség miatti halál, nem végzetes myocardialis infarctus és szív eredetű mellkasi fájdalom miatti nem tervezett kórházi felvétel) a naponta kétszer 20 mg nikorandillal kezelt betegek közül 337 betegnél (13,1%) lépett fel, míg a placebót kapó betegek közül 398 betegnél (15,5%) (relatív házárd: 0,83; 95%-os konfidencia intervallum (CI): 0,72-0,97;  $p=0,014$ ).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A nikorandil farmakokinetikája 5 mg-tól 40 mg-ig lineáris.

#### Felszívódás

Oralis alkalmazás után a nikorandil gyorsan és teljes mértékben felszívódik a gastrointestinalis tractusból, étkezéstől függetlenül. Az abszolút biológiai hasznosulás körülbelül 75%. Nincs jelentős hepaticus first-pass effektus.

Maximális plazmakoncentrációját ( $C_{max}$ ) 30-60 perc elteltével éri el. A plazmakoncentráció (a görbe alatti terület [AUC]) lineáris összefüggést mutat az adag nagyságával.

Ismétlődő oralis alkalmazás (napi kétszeri adagolási rend) mellett gyorsan (4-5 napon belül) eléri a dinamikus egyensúlyi állapotot.

Dinamikus egyensúlyi állapotban az akkumulációs ráta (az AUC alapján) napi kétszeri alkalmazás mellett 2 körül van a 20 mg-os tablettá és 1,7 körül a 10 mg-os tablettá esetében.

#### Eloszlás

A készítmény eloszlása a szervezetben a terápiás tartományon belüli adagtól függetlenül stabil marad.

A nikorandil eloszlási térfogata intravénás (iv.) adagolást követően 1,04 l/testtömeg-kg. A nikorandil csak kis mértékben kötődik humán plazmafehérjékhez (a becsült kötött frakció körülbelül 25%).

### Biotranszformáció

A nikorandil elsősorban a májban, denitrálással metabolizálódik, cardiovascularis hatással nem rendelkező vegyületek sorozatán keresztül. A plazmában a radioaktív AUC 45,5%-át a változatlan formában jelen lévő nikorandil, míg 40,5%-át az N-(2-hidroxietyl)-nikotinamid alkoholmetabolit tette ki. Az egyéb metabolitok a radioaktív AUC fennmaradó 20%-át tették ki.

A nikorandil főként a vizelettel, metabolitok formájában ürül, mivel az anyavegyület a humán vizeletben (0-48 óra) a beadott adagnak kevesebb, mint 1%-át teszi ki. Az N-(2-hidroxietyl)-nikotinamid a legnagyobb mennyiségben képződő metabolit (48 órán belül az alkalmazott adag nagyjából 8,9%-a), ezt követi a nikotinhúgysav (5,7%), a nikotinamid (1,34%), az N-metil-nikotinamid (0,61%) és a nikotinsav (0,40%). Ezek a metabolitok jelentik a nikorandil transzformációjának fő útját.

### Elimináció

A plazmakoncentráció csökkenése két fázisban történik:

- gyors fázis körülbelül 1 órás felezési idővel, ami a plazma-expozíció 96%-át teszi ki;
- a napi kétszeri 20 mg-os orális adag alkalmazása után körülbelül 12 órával jelentkező, lassú eliminációs fázis.

4-5 mg intravénás beadása után (5 perces infúzió) a teljestest-clearance megközelítőleg 40-55 l/óra volt. A nikorandil és metabolitjai főként a vizelettel ürülnek, a széklettel történő kiválasztódás nagyon kis mértékű.

### Különleges betegcsoportok

A kockázatnak kitett populációkban, például időseknél, májbetegségben és krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs jele a nikorandil farmakokinetikai profiljában bekövetkező klinikailag jelentős változásnak.

### Farmakodinámiás kölcsönhatások

Úgy tűnik, hogy a nikorandil metabolizmusát nem befolyásolja jelentősen a cimetidin, amely a máj mikroszomális vegyes funkciójú oxidázainak inhibitora, illetve a rifampicin, amely ugyanezen enzimek induktora.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

### A termékenység csökkenése

Termékenységi vizsgálatok során nem észleltek sem a hím, sem a nőstény patkányok párosodási képességére gyakorolt hatást, ugyanakkor nagy adagok mellett csökkenést észleltek az élő magzatok és a beágyazódási helyek számában. Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok során a herék kórszövettani elváltozásait (spermatogén sejtek csökkenése) állapították meg. A heretoxicitás további vizsgálata a herék véráramlásának csökkenését és a tesztoszteron csökkent vérszintjét mutatta. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a nikorandil által előidézett heretoxicitás a perctérfogat csökkenése által okozott tartósan csökkent véráramlással áll összefüggésben. A kezelés leállításával a nikorandil által előidézett heretoxicitás helyreállítását figyelték meg 4 hét elteltével, ami azt mutatja, hogy a megfigyelt elváltozások reverzibilisek.

### Embriotoxicitás, valamint peri- és postnatalis toxicitás

Radioaktívan jelölt nikorandil vemhes patkányoknak történt beadását követően a radioaktivitás átjutott a placentán.

Az anyára nézve toxikus adagokkal végzett nikorandil-expozíciót követően patkányban és nyúlban embriotoxicitást figyeltek meg. Teratogenitás (patkány és nyúl), vagy kóros pre-, illetve postnatalis fizikai vagy viselkedésbeli fejlődés (patkány) nem jelentkezett.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

[A tagállam tölti ki]

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

## **CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 10 mg-os és 20 mg-os tablettá DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ikorel és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 10 mg tablettá  
Dankor és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 10 mg tablettá  
Ikorel kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 20 mg tablettá  
Dankor és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 20 mg tablettá  
[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

nikorandil

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

10 mg nikorandil tablettánként.

20 mg nikorandil tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

[A tagállam tölti ki]

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tablettá

30 db tablettá

60 db tablettá

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Mindegyik buborékcsoomagolás páramentesítő anyagot tartalmaz.

A páramentesítőt ne nyelje le!

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

A buboréksomagolás felnyitása utáni 30 napon belül felhasználandó!

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

[A tagállam tölti ki]

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

[A tagállam tölti ki]

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

<Invented name> 10 mg [A tagállam tölti ki]

<Invented name> 20 mg [A tagállam tölti ki]

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Buboréksomagolás /10 mg és 20 mg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ikorel és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 10 mg tabletta  
Dankor és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 10 mg tabletta  
Ikorel és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 20 mg tabletta  
Dankor és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 20 mg tabletta  
[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

nikorandil

Szájon át történő alkalmazás

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

A buboréksomagolás felnyitása utáni 30 napon belül felhasználandó!

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A páramentesítőt ne nyelje le!

## **BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ikorel és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 10 mg tablettá  
Dankor és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 10 mg tablettá  
Ikorel és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 20 mg tablettá  
Dankor és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 20 mg tablettá  
[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

nikorandil

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a(z) <Invented name> és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a(z) <Invented name> szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a(z) <Invented name>-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a(z) <Invented name>-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a(z) <Invented name> és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A(z) <Invented name> a nikorandil nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez az úgynevezett „káliumcsatorna-aktivátorok” gyógyszercsoportba tartozik. Hatását úgy fejti ki, hogy növeli a véráramlást a szív ereiben. Javítja a szívizom vér- és oxigénellátását és csökkenti annak terhelését.

A(z) <Invented name> a szívbetegség fájdalmas, megerőltetést jelző tüneteinek (angina pectorisz) megelőzésére vagy enyhítésére szolgál. Azoknál a felnőtt betegeknél alkalmazzák, akik a béta-blokkoló és/vagy kalcium-antagonista nevű szívgyógyszerek szedését nem viselik jól, vagy nem szedhetik ezeket a gyógyszereket.

#### 2. Tudnivalók a(z) <Invented name> szedése előtt

##### Ne szedje a(z) <Invented name>-t:

- ha allergiás a nikorandilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha alacsony a vérnyomása (hipotenzió).
- ha szívproblémái vannak például szív eredetű (kardiogén) sokk, alacsony töltőnyomással vagy kardiális dekompenzációval járó bal kamra elégtelenség vagy sokkban szenved.
- ha merevedési zavar kezelésére szolgáló gyógyszert, például szildenafilfilt, tadalafil, vardenafil (foszfodiészteráz-gátlók) vagy kisvérköri magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszert, például riociguatot (guanilát-cikláz-stimulátor) szed. Ezek erősen befolyásolhatják a vérnyomását.
- ha alacsony a vértérfogata.
- ha folyadék halmozódik fel a tüdejében (tüdőödéma).

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A(z) <Invented name> szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Azonnal hagyja abba a nikorandil szedését és tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:

- A nikorandil károsodást, például fekélyeket okozhat az emésztőrendszerben. Ebből olyan problémák származhatnak, mint vérzés, sipoly, lyukak, tályog, különösen, ha Önnek divertikulózis (a vastagbelet érintő emésztőrendszeri probléma) van.
- Ha szemei kivörösödnek, viszketnek vagy bedagadnak. Ha szemsérülés jelentkezne, azonnal hagyja abba a(z) <Invented name> szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

A mellékhatások jelentkezhetnek a kezelés kezdetén, vagy később, a kezelés folyamán. Ezek egyetlen kezelési lehetősége az, ha abbahagyja a nikorandil szedését. Ne szedjen acetil-szalicilsavat vagy bármilyen egyéb gyulladáscsökkentő gyógyszert (kortikoszteroidokat).

A(z) <Invented name> szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha alacsony a vérnyomása;
- ha alacsony a káliumszintje, és kezelőorvosa káliumpótló szereket írt fel, vagy ha vesekárosodásban szenved, illetve ha olyan gyógyszereket szed, amelyek emelhetik a káliumszintet.
- ha szívbetegségben, például szívelégtelenségben szenved.
- ha glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiánya van.

## **Gyermekek**

A(z) <Invented name> gyermekeknek nem ajánlott.

## **Egyéb gyógyszerek és a(z) <Invented name>**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a(z) <Invented name> befolyásolhatja bizonyos egyéb gyógyszerek hatását. Más gyógyszerek szintén módosíthatják a(z) <Invented name> hatását.

Ne szedje ezt a gyógyszert, és tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- Merevedési zavarok (impotencia) elleni gyógyszerek, például szildenafil, tadalafil vagy vardenafil;
- Kisvérköri magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek, például riociguat.

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- Magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- Értágító gyógyszerek;
- A vér káliumszintjét növelő gyógyszerek;
- Dapoxetin, korai magömlés kezelésére szolgáló gyógyszer;
- Gyulladáscsökkentő gyógyszerek (kortikoszteroidok, nem szteroid gyulladáscsökkentők, például ibuprofén);
- Depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- Acetilszalicilsav.

## **A(z) <Invented name> egyidejű bevétele alkohollal**

A nikorandil csökkentheti a vérnyomását. Amennyiben Ön a(z) <Invented name>-kezelés alatt alkoholt iszik, vérnyomása még inkább csökkenhet.

## **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A terhesség alatt a gyógyszer szedése kerülendő.

Nem ismert, hogy a nikorandil kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A gyógyszer szedése alatt nem szabad szoptatnia gyermekét.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
A(z) <Invented name> szédülést és gyengeséget okozhat. Amennyiben ilyet tapasztal, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen semmilyen szerszámot vagy gépet.

### **3. Hogyan kell szedni a(z) <Invented name>-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

- A szokásos kezdőadag napi kétszer 10 mg.
- Amennyiben Ön különösen hajlamos fejfájásra, kezelőorvosa alacsonyabb, naponta kétszer 5 mg-os adagot rendelhet Önnek az első néhány napra (2-7 nap).
- Kezelőorvosa naponta kétszer 20 mg-ig növelheti az adagot, az Ön igényei, kezelésre adott válasza és toleranciája függvényében.

Lehetőleg egy adagot reggel, egy adagot pedig este vegyen be.

A tablettát le kell nyelni (szájon át történő alkalmazás).

A bevételig ne vegye ki, vagy ne tegye külön a buboréksomagolásból a tablettát.

A 10 mg-os tablettá egyenlő adagokra osztható.

A 20 mg-os tablettá esetében a bemetszés csak a tablettá kettéosztását szolgálja, amennyiben nehézséget okoz a tablettá egészben történő lenyelése.

Ne nyelje le a páramentesítő anyagot, ami az egyes buboréksomagolások egyik végében található nagyobb tablettá. Ez csak azért található meg a csomagolásban, hogy megvédje a(z) <Invented name> tablettát a nedvességtől. A buboréksomagoláson egyértelműen fel van tüntetve, hogy melyik tablettá a páramentesítő. Ha véletlenül mégis lenyelne ezen páramentesítő tabletták bármelyikét, káros hatás nem várható, de azonnal beszéljen kezelőorvosával.

#### **Ha az előírtnál több <Invented name>-t vett be**

Ha az előírtnál több tablettát vett be, vagy gyermeke lenyelt az Ön tablettáiból, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy azonnal keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Vigye magával a gyógyszer dobozát. Ön a vérnyomáscsökkentő hatást, például szédülést, gyengeségérzetet tapasztalhat. Azt is érezheti, hogy szíve szabálytalanul és gyorsabban ver.

#### **Ha elfelejtette bevenni a(z) <Invented name>-t**

Ha elfelejti bevenni az adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha az már a következő adag bevételéhez közeli időpont. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja, azonnal forduljon kezelőorvosához:**

A nikorandil károsíthatja a tápcsatornát, például fekélyeket idézhet elő a szájban, a nyelven, a gyomorban, a bélben (vékony- és vastagbélben), valamint a végbélben. Ez problémákat okozhat, például vérzést (véres széklet vagy véres hányadék), sipolyt (egy testüreg kóros, csőszerű összeköttetése egy másik testüreggel vagy a bőrrel), lyukakat, tályogot és fogyást. Fekélyek máshol is megjelenhetnek, például: a bőrön, nemi

szerveken, az orrjáratokban és a sztomanyílás körül (a salakanyagok eltávolítására mesterségesen létrehozott nyílás, például vastagbélstóma vagy vékonybélstóma).

### **Egyéb mellékhatások:**

**Nagyon gyakori** (10 ember közül több mint 1 embert érinthet):

- Fejfájás – Ez különösen a kezelés első napjai során fordul elő. Kezelőorvosa a fejfájás gyakoriságának csökkentése érdekében fokozatosan növelheti az adagját.

**Gyakori** (10 ember közül legfeljebb 1 embert érinthet)

- Szédülés;
- Nagyon gyors, nem egyenletes vagy erőteljes szívverés (szívdobogásérzés [*palpitáció*]);
- A bőr kivörösödése;
- Hányinger;
- Hányás;
- Gyengeségérzés.

**Nem gyakori** (100 ember közül legfeljebb 1 embert érinthet)

- Vérnyomáscsökkenés.

**Ritka** (1000 ember közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- Kiütés;
- Viszketés;
- Nem testedzés okozta izomfájdalom (*mialgia*).

**Nagyon ritka** (10°000 ember közül legfeljebb 1 embert érinthet)

- Magas káliumszint a vérben (*hiperkalémia*);
- Piros, viszkető, duzzadt vagy könnyező szemek (kötőhártya-gyulladás);
- Szemsérülések;
- Szaruhártya-sérülések;
- A bőr és a szem besárgulása, világos színű széklet, sötét színű vizelet – Ezek májbetegségek jelei lehetnek;
- Az arc, ajkak, száj, nyelv vagy torok bedagadása, amely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat;
- Gyomorfájás.

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg)

- Kettőslátás (*diplópia*).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a(z) <Invented name>-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

[A tagállam tölti ki]

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

[A tagállam tölti ki]

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

**<Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:>**

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

[A tagállam tölti ki]

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ a(z) {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található.