

### **III priedas**

#### **Preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis**

Pastaba:

Ši preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis yra arbitražo procedūros, su kuria yra susijęs šis Komisijos sprendimas, rezultatas.

Valstybių narių kompetentingos institucijos kartu su referencine valstybe nare, jeigu reikia, preparato informaciją vėliau gali atnaujinti, laikantis procedūrų tvarkos, nustatytos Direktyvos 2001/83/EB III dalies 4 skyriuje.

## **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ikorel ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg tabletės  
Dancor ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg tabletės  
Ikorel ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 20 mg tabletės  
Dancor ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 20 mg tabletės  
[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## 3. FARMACINĖ FORMA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

<Sugalvotas pavadinimas> skirtas simptominiam stabiliąja krūtinės angina sergančių suaugusių pacientų gydymui, kurių liga nepakankamai kontroliuojama taikant pirmojo pasirinkimo krūtinės anginos gydymą (pvz., beta adrenoblokatoriais ir (arba) kalcio kanalų blokatoriais), yra tokio gydymo kontraindikacijų arba jis netoleruojamas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Įprastinė gydymo dozė yra po 10-20 mg du kartus per parą. Įprastinė pradinė dozė yra po 10 mg du kartus per parą (BID), geriau ryte ir vakare. Jeigu reikia, atsižvelgiant į paciento poreikį, reakciją ir toleravimą, dozę rekomenduojama didinti iki du kartus per parą vartojamos 40 mg dozės. Jeigu pacientui ypač dažnai pasireiškia galvos skausmas, galima pradėti vartoti mažesnę pradinę dozę – po 5 mg du kartus per parą.

#### *Senyviems pacientams*

Specialių dozės rekomendacijų senyviems pacientams nėra, tačiau, kaip ir vartojant bet kokių vaistinių preparatų, rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

#### *Pacientams, kurių kepenų ir (arba) inkstų funkcija sutrikusi*

Specialių dozavimo rekomendacijų pacientams, kurių kepenų ir (arba) inkstų funkcija sutrikusi, nėra.

#### *Vaikų populiacija*

<Sugalvotas pavadinimas> vaikams vartoti nerekomenduojama, nes tokių pacientų gydymo saugumas ir veiksmingumas neiširti.

#### Vartojimo metodas

<Sugalvotas pavadinimas> vartojamas per burną.

Tabletes reikia gerti ryte ir vakare, nuryti nepažeistas, užgeriant skysčiu.

Vaistinis preparatas vartojamas neatsižvelgiant į valgymą.

### 4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas nikorandilui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką), sunki hipotenzija arba kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas su mažu prisipildymo slėgiu arba širdies dekomensacija.
- Vartojama fosfodiesterazės-5 inhibitorių, kadangi gali labai sumažėti kraujospūdis (žr. 4.5 skyrių).
- Vartojama tirpių guanilatciklazės stimuliatorių (pvz., riociguato), kadangi gali labai sumažėti kraujospūdis (žr. 4.5 skyrių).
- Hipovolemija.
- Ūminė plaučių edema.

#### 4.4 Specialūs išopėjimai ir atsargumo priemonės

##### Išopėjimas

Gauta pranešimų apie nikorandilio vartojusiems pacientams atsiradusį virškinimo trakto, odos ir gleivinės išopėjimą (žr. 4.8 skyrių).

##### *- Virškinimo trakto išopėjimai*

Nikorandilio sukeltas išopėjimas tam pačiam pacientui gali pasireikšti skirtingose srityse. Išopėjimas į gydymą nereaguoja ir dažniausiai išnyksta tik nutraukus gydymą nikorandiliu. Jeigu pasireiškia išopėjimas (-ų), gydymą nikorandiliu būtina nutraukti visam laikui (žr. 4.8 skyrių). Sveikatos priežiūros specialistai turi žinoti apie greito nikorandilio sukkelto išopėjimo nustatymo ir greito nikorandilio vartojimo nutraukimo tokiam išopėjimui pasireiškus svarbą. Remiantis turima informacija, laikas nuo gydymo nikorandiliu pradžios iki išopėjimo pasireiškimo būna įvairus: išopėjimas gali pasireikšti greitai arba praėjus keliems metams po gydymo nikorandiliu pradžios.

Gauta pranešimų apie nikorandilio vartojusiems pacientams pasireiškusį virškinimo trakto išopėjimo sukeltą kraujavimą iš virškinimo trakto. Jeigu pacientas tuo pat metu vartoja acetilsalicilo rūgšties ar nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU), padidėja sunkių komplikacijų, pvz., kraujavimo iš virškinimo trakto, rizika. Dėl šios priežasties nikorandilio vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi ar NVPNU būtina atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Išopėjimui progresuojant, gali pasireikšti perforacija, atsirasti fistulė arba susidaryti pūlinys. Divertikulioze sergantiems pacientams gydymo nikorandiliu metu fistulės atsiradimo ar žarnos perforacijos rizika gali būti didesnė.

Gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforaciją pacientams, tuo pat metu vartojusiems nikorandilio ir kortikosteroidų. Dėl šios priežasties nikorandilio kartu su kortikosteroidais būtina vartoti atsargiai.

##### *- Akių išopėjimai*

Gauta labai retų pranešimų apie nikorandilio vartojusiems pacientams pasireiškusių konjunktyvito, junginės išopėjimo ir ragenos išopėjimo atvejus. Pacientams būtina nurodyti, kokie yra požymiai ir simptomai, be to, būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda ragenos išopėjimų. Jeigu atsiranda išopėjimas (-ų), gydymą nikorandiliu būtina nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

##### Kraujospūdzio sumažėjimas

Nikorandilio patariama atsargiai vartoti kartu su kitais kraujospūdį mažinančiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

##### Širdies nepakankamumas

Dėl duomenų trūkumo nikorandilio rekomenduojama atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra III ar IV NYHA klasės širdies nepakankamumas.

##### Hiperkalemija

Gauta labai retų pranešimų apie nikorandilio vartojusiems pacientams pasireiškusių sunkią hiperkalemiją. Nikorandilio būtina atsargiai vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali didinti kalio kiekį, ypač pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

### Sausiklis

Tabletės yra jautrios drėgmei; dėl šios priežasties pacientams reikia patarti tabletes laikyti lizdinėje plokštelėje iki pat vartojimo. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje kartu su nikorandilio tabletėmis atskirame lizdinės plokštelės segmente yra atitinkamai pažymėtų sausiklio silikagelio tablečių (be veikliosios medžiagos). Pacientams reikia nurodyti šių tablečių nevartoti. Nors atsitiktinis sausiklio nurijimas žalingo poveikio nesukelia, dėl to gali būti laiku neišgerta aktyvių tablečių.

### Vaikų populiacija

<Sugalvotas pavadinimas> vaikams vartoti nerekomenduojama, nes tokių pacientų gydymo saugumas ir veiksmingumas neiširti.

### G6FD trūkumas

<Sugalvotas pavadinimas> būtina atsargiai vartoti pacientams, kurių organizme yra gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės trūkumas. Vykstant organinių nitratų (nikorandilio dalies, kuri savo struktūra yra organinis nitratas) metabolizmui gali susidaryti nitritų, kurie gali sukelti methemoglobinemiją pacientams, kurių organizme yra gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės trūkumas.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Nikorandilio vartoti kartu su fosfodiesterazės-5 inhibitoriais, pvz., sildenafiliu, tadalafilium, vardenafiliu, negalima, kadangi gali labai sumažėti kraujospūdis (pasireiškia sinergetinis poveikis). Nikorandilio vartoti kartu su tirpiu guanilatciklazės stimulatoriumi (pvz., riociguatu) negalima, kadangi gali labai sumažėti kraujospūdis.

Gydomosios nikorandilio dozės gali mažinti kraujospūdį.

Jeigu nikorandilio vartojama kartu su antihipertenziniais vaistiniais preparatais arba kitokiais kraujospūdį mažinančiais vaistiniais preparatais (pvz., vazodilatoriais, tricikliais antidepresantais, alkoholiu), gali sustiprėti kraujospūdį mažinantis poveikis.

Nikorandilio vartojantiems pacientams dapoksetino būtina skirti atsargiai, kadangi gali sumažėti ortostatinis toleravimas.

Gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforaciją pacientams, tuo pat metu vartojantiems nikorandilio ir kortikosteroidų. Nikorandilio kartu su kortikosteroidais būtina vartoti atsargiai.

Jeigu pacientai tuo pat metu vartoja NVPNU, įskaitant acetilsalicilo rūgštį (ir kardiovaskulinės sistemos ligų profilaktikai vartojamomis, ir uždegimą slopinančiomis dozėmis), didėja sunkių komplikacijų, tokių kaip virškinimo trakto išopėjimas, perforacija ir kraujavimas, rizika (žr. 4.4 skyrių).

Nikorandilio būtina atsargiai vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali didinti kalio kiekį (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Cimetidinas (CYP inhibitorius) ar rifampicinas (CYP3A4 induktorius) reikšmingo poveikio nikorandilio metabolizmui nesukelia. Nikorandilis poveikio acenokumarolio farmakodinamikai nesukelia.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie nikorandilio vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu <Sugalvotas pavadinimas> geriau nevartoti.

### Žindymas

Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad nikorandilis nedideliais kiekiais išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar nikorandilis išsiskiria į motinos pieną, todėl <Sugalvotas pavadinimas> žindymo laikotarpiu vartoti nerekomenduojama.

#### Vaisingumas

Duomenų apie poveikį vaisingumui nepakanka, kad būtų galima įvertinti riziką žmonėms (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

<Sugalvotas pavadinimas> veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kaip ir vartojant kitokių vazodilatatorių, nikorandilio kraujospūdį mažinantis poveikis bei sukiamas svaigulys ir silpnumo pojūtis gali pabloginti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Toks poveikis gali sustiprėti, jeigu kartu vartojama alkoholio ar kitokių kraujospūdį mažinančių vaistinių preparatų (pvz., vazodilatatorių, triciklių antidepresantų) (žr. 4.5 skyrių). Dėl šios priežasties pacientams reikia nurodyti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jeigu atsiranda minėtų simptomų.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujama reakcija, apie kurią klinikinių tyrimų metu pranešta dažniausiai, yra galvos skausmas, kuris pasireiškė daugiau kaip 30% pacientų (ypač pirmosiomis gydymo dienomis) ir buvo dažniausia pasitraukimo iš tyrimo priežastis.

Laipsniškas dozės didinimas gali sumažinti tokio galvos skausmo dažnį (žr. 4.2 skyrių).

Be to, stebėjimo po nikorandilio pateikimo į rinką metu gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant išopėjimus ir jų komplikacijas (žr. 4.4 skyrių).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Praneštų nikorandilio nepageidaujamų reakcijų dažnis apibendrintas toliau pateikiamoje lentelėje, nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases (MedDRA) ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

	<b>Labai dažni</b>	<b>Dažni</b>	<b>Nedažni</b>	<b>Reti</b>	<b>Labai reti</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>					Hiperkalemija (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos skausmas	Svaigulys				
<b>Akių sutrikimai</b>					Ragenos opa, junginės opa, konjunktyvitas (žr. 4.4 skyrių)	Diplopija
<b>Širdies sutrikimai</b>		Širdies susitraukimų dažnio padidėjimas				
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>		Odos kraujagyslių išsiplėtimas su paraudimu	Kraujospūdžio sumažėjimas (žr. 4.4 skyrių)			

	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		Vėmimas, pykinimas		Virškinimo trakto išopėjimas (stomatitas, aftos, burnos opa, liežuvio opa, plonosios žarnos opa, storosios žarnos opa, išangės opa) (žr. toliau ir 4.4 skyrių)		Kraujavimas iš virškinimo trakto (žr. 4.4 skyrių)
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>					Kepenų sutrikimai, pvz., hepatitas, cholestazė ar gelta	
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>				Išbėrimas, niežėjimas	Angioneurozinė edema, odos ir gleivinės išopėjimas (daugiausia išangės srities išopėjimas, lytinių organų srities išopėjimas ir išopėjimas aplink stomą) (žr. 4.4 skyrių)	
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>				Mialgija		
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		Silpnumo pojūtis				

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Virškinimo trakto išopėjimas*

Gauta pranešimų apie virškinimo trakto išopėjimo komplikacijas (pvz., perforaciją, fistulių arba pūlinių susidarymą), kurios kai kuriems pacientams sukėlė kraujavimą iš virškinimo trakto ir kūno svorio sumažėjimą (žr. 4.4 skyrių).

##### Papildoma informacija

Be to, apie toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas IONA (nikorandilio poveikis sergant krūtinės angina, angl. *Impact of Nikorandil in Angina*) tyrime (jo metu nikorandiliu buvo papildytas standartinis krūtinės anginos gydymas pacientams, kurie sirgo stabiliąja krūtinės angina ir kuriems buvo didelė kardiovaskulinių reiškinių rizika) pranešta skirtingu dažniu (žr. 5.1 skyrių).

	Dažni	Nedažni	Labai reti
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Burnos opa	Pilvo skausmas
<b>Odos ir poodinio audinio</b>		Angioneurozinė edema	

<b>sutrikimai</b>			
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		Mialgija	

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

Ūminio perdozavimo atveju tikėtini simptomai gali būti periferinė vazodilatacija kartu su kraujospūdžio sumažėjimu ir refleksine tachikardija.

### Gydymas

Rekomenduojama stebėti širdies funkciją ir taikyti bendrąjį palaikomąjį gydymą. Jeigu toks gydymas neveiksmingas, rekomenduojama didinti plazmos tūrį pakeičiamaisiais skysčiais. Jeigu yra gyvybei pavojinga būklė, reikia apsvarstyti vazopresorių vartojimo reikalingumą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti vazodilatatoriai, vartojami nuo širdies ligų, ATC kodas – C01DX16

#### Veikimo mechanizmas

Nikorandilis (nikotinamido esteris) yra kraujagysles plečianti medžiaga, kuriai būdingas dvigubas veikimo mechanizmas, sukiantis lygiųjų tonusą palaikančių kraujagyslių raumenų atsipalaidavimą ir venose, ir arterijose.

Nikorandilis sukelia kalio kanalus atveriantį poveikį. Toks kalio kanalų suaktyvinimas sukelia kraujagyslių ląstelių membranos hiperpolarizaciją ir arterijų raumenis atpalaiduojantį poveikį, todėl išsiplečia arterijos ir sumažėja pokrūvis. Be to, kalio kanalų suaktyvinimas sukelia kardioprotekcinį poveikį, kadangi imituojama būklė prieš išemijos pasireiškimą.

Dėl nitratinės dalies nikorandilis atpalaiduoja ir kraujagyslių lygiuosius raumenis, ypač venose, kadangi didėja intraceliulinio ciklinio guanozinmonofosfato (cGMF) kiekis. Dėl to daugiau kraujo kaupiasi talpiosiose kraujagyslėse ir sumažėja prieškrūvis.

#### Farmakodinaminis poveikis

Nustatyta, kad nikorandilis sukelia tiesioginį poveikį vainikinėms arterijoms (ir normaliems, ir stenoziniams segmentams), nepasireiškiant „apvogimo“ fenomenui. Be to, galinio diastolinio slėgio ir sienelės įtempimo sumažėjimas mažina ekstravaskulinį kraujagyslių pasipriešinimo komponentą. Galiausiai pagerėja deguonies pusiausvyra miokarde ir pagerėja kraujotaka postenozinėse miokardo srityse.

Be to, nustatyta, kad nikorandilis sukelia spazmus atpalaiduojantį poveikį ir *in vitro*, ir *in vivo* tyrimų metu bei neutralizuoja vainikinių arterijų spazmą, sukeltą metacholino ar noradrenalino. Nikorandilis tiesioginio poveikio miokardo kontraktumui nesukelia.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

IONA tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebu kontroliuotas tyrimas, kuriame dalyvavo 5126 pacientai (vyresni kaip 45 metų), sergantys lėtine stabiliąja krūtinės angina, gydomi



įprastiniais vaistiniais preparatais nuo krūtinės anginos ir turintys didelę kardiovaskulinių reiškinių riziką, apibūdinamą kaip: 1) buvęs miokardo infarktas, arba 2) atlikta vainikinės arterijos šuntavimo operacija, arba 3) yra angiografija patvirtinta vainikinės arterijos liga, arba teigiamas krūvio mėginys paskutinių dvejų metų laikotarpiu kartu su vienu iš šių veiksnių: EKG nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija, kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija  $\leq 45\%$  arba galutinis diastolinis skersmuo  $> 55$  mm, amžius  $\geq 65$  metų, cukrinis diabetas, hipertenzija, periferinių kraujagyslių liga arba smegenų kraujagyslių liga. Pacientai nebuvo įtraukiami į tyrimą, jeigu jie vartojo sulfonilkarbamidų, kadangi buvo manoma, jog tokiems pacientams palankus poveikis gali nepasireikšti (sulfonilkarbamidų preparatai gali uždaryti kalio kanalus ir todėl neutralizuoti tam tikrą nikorandilio poveikį). Tyrimo stebėjimo laikotarpis, po kurio buvo atliekama vertinamųjų baigčių analizė, buvo nuo 12 iki 36 mėnesių (vidurkis buvo 1,6 metų).

Sudedamoji pagrindinė vertinamoji baigtis (mirtis nuo išeminės širdies ligos (IŠL), nemirtinas miokardo infarktas arba neplanuotas gydymas ligoninėje dėl širdies sutrikimo sukulto krūtinės skausmo) pasireiškė 337 pacientams (13,1%), vartojusiems po 20 mg nikorandilio du kartus per parą, grupėje, ir 389 pacientams (15,5%), vartojusiems placebo (rizikos santykis 0,83; 95% pasikliautinieji intervalai (PI) 0,72-0,97;  $p=0,014$ ).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Nikorandilio farmakokinetika yra tiesinė nuo 5 mg iki 40 mg.

### Absorbcija

Per burną pavartotas nikorandilis greitai ir visiškai absorbuojamas iš virškinimo trakto nepriklausomai nuo valgio. Absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 75%. Reikšmingo metabolizmo pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metu nebūna. Didžiausia koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) pasiekama po maždaug 30-60 minučių. Koncentracija plazmoje (ir plotas po koncentracijos-laiko kreive (AUC)) rodo tiesinį proporcingumą dozei.

Vaistinio preparato vartojant kartotinais (du kartus per parą), pusiausvyrinė koncentracija nusistovi greitai (per 4-5 paras). Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, kaupimosi santykis (remiantis AUC) yra maždaug 2, jeigu du kartus per parą vartojama 20 mg tabletė, ir 1,7, jeigu du kartus per parą vartojama 10 mg tabletė.

### Pasiskirstymas

Vaistinio preparato pasiskirstymas organizme išlieka stabilus ir nepriklauso nuo dozės (vartojant terapines dozes).

Nikorandilio pasiskirstymo tūris po pavartojimo į veną yra 1,04 l/kg kūno svorio. Tik nedidelis nikorandilio kiekis jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų (apskaičiuota jungimosi dalis yra maždaug 25%).

### Biotransformacija

Nikorandilis daugiausia metabolizuojamas kepenyse vykstant denitratinimui, susidaro keli junginiai, kurie poveikio kardiovaskulinei sistemai nesukelia. Nepakitęs nikorandilis plazmoje sudaro 45,5% radioaktyvumo (pagal AUC), o alkoholio metabolitas N-(2-hidroksietilo)-nikotinamidas – 40,5%. Kiti metabolitai sudaro likusius 20% radioaktyvumo (pagal AUC).

Nikorandilis daugiausia šalinamas su šlapimu metabolitų forma (pirminė medžiaga žmogaus šlapime (0-48 val. laikotarpiu) sudaro mažiau kaip 1% pavartotos dozės). N-(2- hidroksietil)-nikotinamidas yra metabolitas, kurio randama daugiausia (maždaug 8,9% pavartotos dozės 48 val. laikotarpiu), kiti metabolitai yra nikotinšlapimo rūgštis (5,7%), nikotinamidas (1,34%), N-metil-nikotinamidas (0,61%) ir nikotino rūgštis (0,40%). Šie metabolitai atspindi pagrindinius nikorandilio transformacijos mechanizmus.

### Eliminacija

Koncentracija plazmoje mažėja dviem fazėmis:

- greitoji fazė, kai pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 1 valanda (atitinka 96% ekspozicijos iš plazmos);

- lėtoji eliminacijos fazė, kuri prasideda praėjus maždaug 12 val. po du kartus per parą vartojamos 20 mg dozės išgėrimo.

Po 4-5 mg dozės pavartojimo į veną (atliekant 5 min. infuziją) bendrasis organizmo klirensas buvo maždaug 40–55 l/val.

Nikorandilis ir jo metabolitai daugiausia išskiriami su šlapimu, su išmatomis išskiriama labai nedaug vaistinio preparato.

#### Ypatingos pacientų grupės

Duomenų apie kliniškai reikšmingus nikorandilio farmakokinetinių savybių pokyčius rizikos grupių (senyvų žmonių ir pacientų, sergančių kepenų ligomis ar lėtiniu inkstų nepakankamumu) populiacijose negauta.

#### Farmakokinetinė sąveika

Gauta duomenų, kad cimetidinas ar rifampicinas (kepenų mikrosomų mišrios funkcijos oksidazių atitinkamai inhibitorius ir induktorius) reikšmingo poveikio nikorandilio metabolizmui nesukelia.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

#### Vislumo sumažėjimas

Vislumo tyrimai poveikio žiurkių patinų ar patelių gebėjimui poruotis neparodė, tačiau nustatyta, kad vartojant dideles dozes sumažėjo gyvų vaisių ir implantacijos vietų skaičius. Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu nustatyta histopatologinių sėklidžių pokyčių (sumažėjo spermatogeninių ląstelių). Papildomi toksinio poveikio sėklidėms tyrimai parodė, kad sumažėja sėklidžių kraujotaka ir testosterono kiekis kraujyje. Šie rezultatai rodo, kad toksinis nikorandilio poveikis sėklidėms yra susijęs su nuolatiniu kraujotakos sumažėjimu, kurį sukelia širdies išstumiamo kraujo tūrio sumažėjimas. Vaistinio preparato vartojimą nutraukus, nikorandilio sukeltas toksinis poveikis sėklidėms išnyko po 4 savaitių; tai rodo, kad nustatyti pokyčiai yra laikini.

#### Toksinis poveikis embrionui bei peri- ir postnatalinis toksinis poveikis

Vaikingoms žiurkėms pavartojus radioaktyviais atomais pažymėto nikorandilio, radioaktyvumas prasiskverbė pro placentą.

Po nikorandilio ekspozicijos, kai vartota toksišią poveikį patelei sukianti dozė, pasireiškė toksinis poveikis žiurkių ir triušių embrionams. Duomenų apie teratogeninį poveikį (žiurkėms ir triušiams) ar nenormalų pre- ar postnatalinį fizinį ar elgsenos vystymąsi (žiurkėms) negauta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

## **ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10 mg ir 20 mg IŠORINĖ DĖŽUTĖ

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ikorel ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg tabletės  
Dancor ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg tabletės  
Ikorel ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 20 mg tabletės  
Dancor ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 20 mg tabletės  
[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

nikorandilis

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg nikorandilio.  
Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg nikorandilio.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės  
30 tablečių  
60 tablečių

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra sausiklio.  
Sausiklio nuryti negalima.

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Po atidarymo lizdinėje plokštelėje esančias tabletes suvartoti per 30 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ikorel 10 mg [Irašyti nacionalinius duomenis]

Ikorel 20 mg [Irašyti nacionalinius duomenis]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**10 mg ir 20 mg lizdinė plokštelė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ikorel ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg tabletės  
Dancor ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg tabletės  
Ikorel ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 20 mg tabletės  
Dancor ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 20 mg tabletės  
[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

nikorandilis

Vartoti per burną

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Po atidarymo lizdinėje plokštelėje esančias tabletes suvartoti per 30 dienų.

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Sausiklio nuryti negalima.

## **PAKUOTĖS LAPELIS**



## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Ikorel** ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) **10 mg tabletės**  
**Dancor** ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) **10 mg tabletės**  
**Ikorel** ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) **20 mg tabletės**  
**Dancor** ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) **20 mg tabletės**

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

nikorandilis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra <Sugalvotas pavadinimas> ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant <Sugalvotas pavadinimas>
3. Kaip vartoti <Sugalvotas pavadinimas>
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti <Sugalvotas pavadinimas>
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra <Sugalvotas pavadinimas> ir kam jis vartojamas**

<Sugalvotas pavadinimas> sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos nikorandiliu. Jis priklauso vaistų, vadinamų kalio kanalų aktyvintojais, grupei. Vaistas didina kraujotaką širdies kraujagyslėse. Jis pagerina širdies raumens aprūpinimą krauju ir deguonimi ir sumažina širdies raumeniui tenkanti krūvį.

<Sugalvotas pavadinimas> vartojama širdies ligos sukiamų skausmingų įtampos simptomų (krūtinės anginos) profilaktikai ar palengvinimui. Vaistas skirtas suaugusiems pacientams, kurie netoleruoja arba negali vartoti vaistų, vadinamų beta adrenoblokatoriais ir (arba) kalcio kanalų blokatoriais.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant <Sugalvotas pavadinimas>**

##### **<Sugalvotas pavadinimas> vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija nikorandiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra mažas kraujospūdis (hipotenzija);
- jeigu yra širdies sutrikimų, pvz., kardiogeninis šokas arba kairiojo skilvelio nepakankamumas su mažu prisipildymo spaudimu, arba širdies dekompensacija arba šokas;
- jeigu vartojate vaistų erekcijos sutrikimui gydyti, pvz., sildenafilio, tadalafilio, vardenafilio (fosfodiesterazės inhibitorių) arba vaistų plautinei hipertenzijai gydyti, pvz., riociguato (guanilatciklazės stimuliatorių). Gali labai sumažėti kraujospūdis;
- jeigu yra mažas kraujo tūris;
- jeigu plaučiuose susikaupė skysčių (yra plaučių edema).

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti <Sugalvotas pavadinimas>.

Nedelsdami nutraukite nikorandilio vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškia bet kuris toliau paminėtas poveikis.

- Nikorandilis gali sukelti virškinimo trakto pažeidimų, pvz., opų. Dėl to gali atsirasti tokių sutrikimų kaip kraujavimas, fistulė, prakiurimas, pūlinys, ypač jeigu sergate divertikuloze (storąją žarną pažeidžiančia virškinimo trakto liga).
- Akių paraudimas, niežėjimas arba patinimas. Tai gali būti akies pažeidimas, todėl nutraukite <Sugalvotas pavadinimas> vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toks šalutinis poveikis gali pasireikšti gydymo pradžioje arba vėlesniu gydymo laikotarpiu.

Vienintelis galimas tokio poveikio gydymas yra nikorandilio vartojimo nutraukimas. Nevartokite aspirino ar bet kokių vaistų nuo uždegimo (kortikosteroidų).

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti <Sugalvotas pavadinimas>:

- jeigu yra mažas kraujospūdis;
- jeigu kalio kiekis kraujyje yra mažas ir gydytojas Jums skyrė vartoti kalio papildų, Jūsų inkstų funkcija sutrikusi arba vartojate kitų kalio kiekį didinti galinčių vaistų;
- jeigu yra širdies sutrikimų, pvz., širdies nepakankamumas;
- jeigu organizme trūksta gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės.

### **Vaikams ir paaugliams**

<Sugalvotas pavadinimas> nerekomenduojama vartoti vaikams.

### **Kiti vaistai ir <Sugalvotas pavadinimas>**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, kadangi <Sugalvotas pavadinimas> gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį. Be to, kai kurie vaistai gali keisti <Sugalvotas pavadinimas> poveikį.

Nevartokite šio vaisto ir pasitarkite su gydytoju, jeigu vartojate:

- vaistų impotencijai gydyti, pvz., sildenafilio, tadalafilelio arba vardenafilio;
- vaistų plautinei hipertenzijai gydyti, pvz., riociguato.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų.

- Vaistų didelio kraujospūdžio ligai gydyti.
- Kraujagysles plečiančių vaistų.
- Kalio kiekį kraujyje didinančių vaistų.
- Dapoksetino (vaisto priešlaikinei ejakuliacijai gydyti).
- Vaistų uždegimui gydyti (kortikosteroidų, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, pvz., ibuprofeno).
- Vaistų depresijai gydyti.
- Aspirino (acetilsalicilo rūgšties).

### **<Sugalvotas pavadinimas> vartojimas su alkoholiu**

Nikorandilis gali sumažinti kraujospūdį. Jeigu gydymo <Sugalvotas pavadinimas> metu vartojate alkoholį, kraujospūdis gali dar labiau sumažėti.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumo metu turite vengti vartoti šį vaistą.

Ar nikorandilio patenka į motinos pieną, nežinoma. Šio vaisto vartojimo laikotarpiu žindyti nerekomenduojama.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

<Sugalvotas pavadinimas> gali sukelti svaigulį ar silpnumą. Tokiu atveju nevairuokite, nenaudokite jokių įrankių ir nevaldykite jokių mechanizmų.

### 3. Kaip vartoti <Sugalvotas pavadinimas>

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos dozės

- Įprastinė pradinė dozė yra po 10 mg du kartus per parą.
- Jeigu Jums ypač dažnai pasireiškia galvos skausmas, gydytojas kelias pirmas dienas (2-7 dienas) gali skirti vartoti mažesnę dozę (po 5 mg du kartus per parą).
- Gydytojas dozę gali didinti iki po 20 mg du kartus per parą, tai priklausys nuo Jūsų poreikio, reakcijos į gydymą ir toleravimo.

Geriausia vieną dozę išgerti ryte ir vieną vakare.

Tabletę reikia nuryti (vartoti per burną).

Atskirų tablečių negalima išimti iš lizdinės plokštelės iki pat jų vartojimo.

10 mg tabletę galima padalyti į lygias dozes.

20 mg tabletės vagelė skirta tik tabletei perlaukti, jeigu ją visą būtų sunku nuryti.

Negalima nuryti sausiklio, kuris yra didesnių tablečių pavidalu viename kiekvienos lizdinės plokštelės gale. Sausiklis pakuotėje yra tam, kad <Sugalvotas pavadinimas> tabletės būtų apsaugotos nuo drėgmės. Ant lizdinės plokštelės yra aiškiai nurodyta, kuri tabletė yra sausiklis. Jeigu netyčia nurysite bet kurią sausiklio tabletę, tai žalingo poveikio nesukels, tačiau turite nedelsdami pasitarti su gydytoju.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę <Sugalvotas pavadinimas> dozę?**

Jeigu išgersite daugiau tablečių nei reikia arba bet kurių Jūsų tablečių nuris vaikas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninės skubios pagalbos skyrių. Vaisto pakuotę pasiimkite su savimi. Gali pasireikšti su kraujospūdžio sumažėjimu susijęs poveikis, pvz., svaigulys ar silpnumo pojūtis. Be to, galite pajusti neritmišką ir dažnesnį širdies plakimą.

#### **Pamiršus pavartoti <Sugalvotas pavadinimas>**

Jeigu pamiršite išgerti vaisto dozę, ją suvartokite, kai tik atsiminsite, nebent jau beveik laikas gerti kitą dozę. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Jeigu pasireišk bet kuris toliau išvardytas poveikis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją**

Nikorandilis gali sukelti virškinimo trakto pažeidimų, pvz., burnos, liežuvio, skrandžio, žarnų (plonosios ir storosios) ar išangės opas. Tai gali sukelti tokių problemų kaip kraujavimas (kraujas išmatose ar vėmimas krauju), fistulė (nenormali vamzdelio formos jungtis tarp vienos kūno ertmės ir kitos kūno ertmės ar odos), prakiurimas, pūlinys, kūno svorio mažėjimas. Opų gali atsirasti ir kitose vietose, pvz., odoje, lytinių organų srityje, nosies šnervėse ar aplink stomą (dirbtinę angą išmatoms pašalinti, pvz., kolonostomą ar ileostomą).

#### **Kitoks galimas šalutinis poveikis**

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas, dažniausiai pasireiškiantis pirmosiomis gydymo dienomis. Gydytojas gali laipsniškai didinti dozę, kad galvos skausmo dažnis sumažėtų.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Svaigulys.
- Labai dažnas, neritmiškas ar stiprus širdies plakimas (palpitacijos).
- Odos paraudimas.
- Šleikštulys (pykinimas).
- Vėmimas.
- Silpnumo pojūtis.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Kraujospūdžio sumažėjimas.

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Išbėrimas.
- Niežėjimas.
- Su fiziniu krūviu nesusijęs raumenų maudimas (mialgija).

Labai retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

- Didelis kalio kiekis kraujyje (hiperkalemija).
- Raudonos, niežtinčios, patinę ar vandeningos akys (konjunktyvitas).
- Akies pažeidimai.
- Ragenos pažeidimai.
- Odos ir akių pageltimas, šviesios spalvos išmatos, tamsios spalvos šlapimas (tai gali būti kepenų sutrikimų požymiai).
- Veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, galintis apsunkinti rijimą ar kvėpavimą.
- Pilvo maudimas.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- Matomo vaizdo dvigubinimasis (diplopija).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti <Sugalvotas pavadinimas>**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

### **Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas**

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

**Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė EEE valstybėse narėse suteikta tokiais pavadinimais:**  
[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**  
[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama {Valstybės narės /Agentūros} interneto svetainėje