

### **III pielikums**

#### **Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija**

Piezīme:

Šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir tapuši pārskatīšanas procedūras rezultātā, uz kuru attiecas šis Komisijas lēmums.

Dalībvalstu kompetentās iestādes sadarbībā ar atsauces dalībvalsti var atbilstoši papildināt šo zāļu informāciju saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK III daļas 4. nodaļā aprakstītajām procedūrām.

## **ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ikorel un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 10 mg tabletes  
Dancor un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 10 mg tabletes  
Ikorel un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 20 mg tabletes  
Dancor un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 20 mg tabletes  
[Skatīt I pielikumu — aizpilda nacionāli]

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

[Aizpilda nacionāli]

## 3. ZĀĻU FORMA

[Aizpilda nacionāli]

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

<Piešķirtais nosaukums> indicēts simptomātiskai ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar stabilu stenokardiju, kuru stāvoklis nav pienācīgi kontrolēts ar pirmās līnijas antianginālām zālēm (piemēram, beta blokatoriem un/vai kalcijs antagonistiem) un kuriem ir kontrindicēta to lietošana vai kuriem ir to nepanesība.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Parastais terapeitisko devu diapazons ir no 10 līdz 20 mg divas reizes dienā. Parastā sākumdeva ir 10 mg divas reizes dienā, vēlams no rīta un vakarā. Atkarībā no pacienta vajadzībām, atbildes reakcijas un panesības devu ieteicams pakāpeniski palielināt pat līdz 40 mg divas reizes dienā, ja nepieciešams. Pacientiem ar īpašu noslieci uz galvassāpēm var lietot mazāku sākumdevu, proti, 5 mg divas reizes dienā.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem pacientiem nav vajadzīgas īpašas devas, taču tāpat kā jebkuru zāļu lietošanas gadījumā ieteicams lietot mazāko efektīvo devu.

#### *Pacienti ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem īpašas devas nav nepieciešamas.

#### *Pediātriskā populācija*

<Piešķirtais nosaukums> lietošana pediātriskiem pacientiem nav ieteicama, jo drošums un efektivitāte šajā pacientu grupā nav pierādīta.

#### Lietošanas veids

<Piešķirtais nosaukums> lieto iekšķīgi.

Tabletes jānorij veselas no rīta un vakarā kopā ar nelielu daudzumu šķidruma.

Šīs zāles lieto neatkarīgi no ēdienreizēm.

### 4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret nikorandilu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

- Pacienti ar šoku (arī kardiogēnu šoku), smagu hipotensiju vai kreisā kambara disfunkciju, kuriem ir zems kambaru pildīšanās spiediens vai sirds dekompensācija.
- Fosfodiesterāzes-5 inhibitoru lietošana, jo var strauji pazemināties asinsspiediens (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Šķīstošu guanilātciklāzes stimulatoru (piemēram, riociguata) lietošana, jo var izteikti pazemināties asinsspiediens (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Hipovolēmija
- Akūta plaušu tūska

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Čūlu veidošanās

Saistībā ar nikorandilu ziņots par čūlu veidošanos kuņģa un zarnu traktā un čūlu veidošanos uz ādas un gļotādām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

##### *- Čūlu veidošanās kuņģa un zarnu traktā*

Nikorandila ierosinātas čūlas vienam pacientam var rasties dažādās ķermeņa daļās. Tās ir rezistentas pret ārstēšanu un reaģē galvenokārt tikai pret nikorandila terapijas pārtraukšanu. Ja rodas čūla(-s), nikorandila lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāzina, cik svarīgi ir laikus diagnosticēt nikorandila ierosinātu čūlu veidošanos un ātri pārtraukt nikorandila terapiju, ja šādas čūlas ir radušās. Pamatojoties uz pieejamo informāciju, laiks no nikorandila lietošanas sākuma līdz čūlu rašanās brīdim svārstās no īsa laika līdz vairākiem gadiem.

Saistībā ar nikorandilu ziņots par kuņģa un zarnu trakta čūlu izraisītu gastrointestinālu asiņošanu. Pacientiem, kuri vienlaikus lieto acetilsalicilskābi vai NPL (nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus), ir lielāks smagu komplikāciju, piemēram, gastrointestinālas asiņošanas, risks. Tādēļ, apsverot acetilsalicilskābes vai NPL lietošanu vienlaikus ar nikorandilu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Čūlām progresējot, var rasties perforācija, fistula vai abscess. Īpašs fistulas veidošanās vai zarnas perforācijas risks nikorandila lietošanas laikā var būt pacientiem ar divertikulītu.

Nikorandila un kortikosteroīdu vienlaicīgas lietošanas laikā ziņots par kuņģa un zarnu trakta perforāciju. Tāpēc, apsverot vienlaicīgu kortikosteroīdu lietošanu, ieteicams ievērot piesardzību.

##### *- Čūlu veidošanās acī*

Ļoti retos gadījumos nikorandila lietošanas laikā ziņots par konjunktivītu, konjunktīvas čūlu un radzenes čūlu. Pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai viņiem nerodas radzenes čūla. Ja rodas čūla(-s), nikorandila lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

##### Asinsspiediena pazemināšanās

Nikorandilu lietojot kombinācijā ar citām zālēm, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminoša iedarbība, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

##### Sirds mazspēja

Tā kā dati nav pieejami, piesardzība jāievēro, nikorandilu lietojot pacientiem ar III vai IV klases sirds mazspēju pēc *NHYA* klasifikācijas.

##### Hiperkaliēmija

Ļoti reti nikorandila lietošanas laikā ziņots par smagu hiperkaliēmiju. Nikorandils piesardzīgi jālieto kombinācijā ar citām zālēm, kuras var paaugstināt kālija līmeni, īpaši pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

### Mitruma uzsūcējs (desikants)

Tabletes ir jutīgas pret mitrumu, tāpēc pacienti jāinformē, ka tabletes līdz to lietošanai jāglabā tablešu blisterī. Bez nikorandila tabletēm katrā blisterī atbilstoši marķētā atsevišķā blistera segmentā ir aktīvo vielu nesaturošas silikagela tabletes, kuras ir mitruma uzsūcējs. Pacienti jāinformē, ka šīs tabletes nedrīkst lietot. Lai gan mitruma uzsūcēja nejauša norīšana parasti nav kaitīga, tā var mainīt plānoto aktīvo tablešu lietošanas shēmu.

### Pediatriskā populācija

<Piešķirtais nosaukums> nav ieteicams lietošanai pediatriskiem pacientiem, jo drošums un efektivitāte šajā pacientu grupā nav pierādīta.

### G6PD deficīts

<Piešķirtais nosaukums> piesardzīgi jālieto pacientiem ar glikozes 6-fosfāta dehidrogenāzes deficītu. Organisko nitrātu metabolismā, kas saistīts ar nikorandila organisko nitrāta grupu, var veidoties nitrīti, kas pacientiem ar glikozes 6-fosfāta dehidrogenāzes deficītu var ierosināt methemoglobīnēmiju.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nikorandila lietošana vienlaikus ar fosfodiesterāzes-5 inhibitoriem, piemēram, sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu, ir kontrindicēta, jo var rasties būtiska strauja asinsspiediena pazemināšanās (sinerģiska iedarbība).

Lietošana vienlaikus ar šķīstošu guanilātciklāzes stimulatoru (piemēram, riociguatu) ir kontrindicēta, jo iespējama būtiska strauja asinsspiediena pazemināšanās.

Terapeitiskas nikorandila devas var pazemināt asinsspiedienu.

Ja nikorandilu lieto vienlaikus ar antihipertensīviem līdzekļiem vai citām zālēm, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminoša iedarbība (piemēram, vazodilatatoriem, tricikliskajiem antidepresantiem, alkoholu), asinsspiedienu pazeminošā iedarbība var pastiprināties.

Pacientiem, kuri lieto nikorandilu, dapoksetīns jāordinē piesardzīgi, jo iespējama ortostatiskās tolerances samazināšanās.

Pēc nikorandila lietošanas vienlaikus ar kortikosteroīdiem ziņots par perforāciju kuņģa un zarnu traktā. Ja tiek apsvērta šo zāļu lietošana vienlaikus, jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kuri vienlaikus lieto NPL, tostarp acetilsalicilskābi kardiovaskulārās profilakses vai pretiekaisuma devā, ir palielināts smagu komplikāciju, piemēram, kuņģa un zarnu trakta čūlu veidošanās, perforācijas un asiņošanas, rašanās risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nikorandilu lieto kombinācijā ar citām zālēm, kuras var paaugstināt kālija līmeni, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Cimetidīnam (CYP inhibitoram) vai rifampicīnam (CYP3A4 inducētājam) nav nozīmīgas ietekmes uz nikorandila metabolismu. Nikorandils neietekmē acenokumarola farmakodinamiku.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Klīniskie dati par nikorandila lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami vai ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā grūtniecības laikā vēlams izvairīties no <Piešķirtais nosaukums> lietošanas.

### Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka nikorandils nelielā daudzumā izdalās pienā. Nav zināms, vai nikorandils izdalās cilvēka pienā, tāpēc zīdīšanas laikā <Piešķirtais nosaukums> lietošana nav ieteicama.

## Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pietiekami, lai noteiktu risku cilvēkam (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

<Piešķirtais nosaukums> ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tāpat kā citu vazodilatatoru lietošanas gadījumā, nikorandila asinsspiedienu pazeminošā iedarbība un tā ierosinātais reibonis un vājuma sajūta var mazināt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Lietojot šīs zāles kopā ar alkoholu vai citām asinsspiedienu pazeminošām zālēm (piemēram, vazodilatatoriem, tricikliskajiem antidepresantiem), šī iedarbība var pastiprināties (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpēc pacienti jāinformē, ka šādu simptomu gadījumā, nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Biežākā klīniskos pētījumos novērotā blakusparādība ir galvassāpes, kas radās vairāk nekā 30 % pacientu, īpaši ārstēšanas pirmajās dienās, un izraisīja lielāko daļu ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu. Galvassāpju biežumu var mazināt, devu palielinot pakāpeniski (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nikorandila pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots arī par būtiskām blakusparādībām, tostarp čūlu veidošanos un tās komplikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Turpmākā tabulā apkopota informācija par saistībā ar nikorandilu ziņoto blakusparādību sastopamības biežumu, un tās iedalītas orgānu sistēmu klasēs (MedDRA) un sastopamības biežuma grupās. Sastopamības biežuma grupu iedalījums ir šāds: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības minētas to būtiskuma samazināšanās secībā.

	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti</b>	<b>Nav zināmi</b>
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>					Hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)	
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Galvassāpes	Reibonis				
<b>Acu bojājumi</b>					Radzenes čūla, konjunktīvas čūla, konjunktivīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Diplopija
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		Paātrināta sirdsdarbība				
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>		Ādas asinsvadu paplašināšanās ar pietvīkumu	Asinsspiediena pazemināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)			

	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti</b>	<b>Nav zināmi</b>
<b>Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi</b>		Vemšana, slikta dūša		Čūlu veidošanās kuņģa un zarnu traktā (stomatīts, aftoze, čūla mutes dobumā, mēles čūla, tievās zarnas čūla, resnās zarnas čūla, anālā kanāla čūla; skatīt turpmāk un 4.4. apakšpunktu)		Kuņģa un zarnu trakta asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>					Aknu slimības, piemēram, hepatīts, holestāze vai dzelte	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>				Izsitumi, nieze	Angioedēma, čūlu veidošanās uz ādas un gļotādām (galvenokārt peri-anālas čūlas, dzimumorgānu čūlas un čūlas ap stomu; skatīt 4.4. apakšpunktu)	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>				Mialģija		
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		Vājums				

#### Atsevišķu blakusparādību raksturojums

##### *Čūlu veidošanās kuņģa un zarnu traktā*

Ziņots par kuņģa un zarnu trakta čūlas komplikācijām, piemēram, perforāciju, fistulas vai abscesa veidošanos, kas dažkārt izraisīja kuņģa un zarnu trakta asiņošanu un ķermeņa masas samazināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Papildu informācija

Pētījumā IONA (*Impact of Nicorandil in Angina*), kurā pacientiem ar stabilu stenokardiju un lielu kardiovaskulāru komplikāciju risku nikorandilu lietoja papildus parastajai terapijai, papildus ziņots par šādām blakusparādībām ar atšķirīgu rašanās biežumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Ļoti reti</b>
<b>Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi</b>	Taisnās zarnas asiņošana	Čūla mutes dobumā	Sāpes vēderā
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>		Angioneirotiskā tūska	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		Mialģija	

#### Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

##### Simptomi

Akūtas pārdozēšanas gadījumā iespējamie simptomi var būt perifēriskā vazodilatācija ar strauju asinsspiediena pazemināšanos un reflektoru tahikardiju.

##### Ārstēšana

Ieteicama sirds funkciju kontrole un vispārīgi balstterapijas pasākumi. Ja tie nav veiksmīgi, ieteicams palielināt cirkulējošo plazmas tilpumu, ievadot šķidrumu. Dzīvībai bīstamās situācijās jāapsver vazopresoru ievadīšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi vazodilatatori sirds slimību ārstēšanai, ATĶ kods: C01DX16

#### Darbības mehānisms

Nikotīnamīda esteris nikorandils ir vazodilatējošs līdzeklis ar divējādu darbības mehānismu, kas izraisa asinsvadu gludās muskulatūras atslābšanu gan venozajā, gan arteriālajā asinsvadu daļā.

Tam piemīt kālija kanālus atveroša iedarbība. Kālija kanālu aktivācija ierosina asinsvadu šūnu membrānu hiperpolarizāciju ar artēriju muskulatūru atslābinošu darbību, tā panākot artēriju paplašināšanos un pēcslodzes samazināšanos. Kālija kanālu aktivēšana izraisa arī kardioprotektīvu iedarbību, imitējot išēmisku prekondicionēšanu.

Nitrāta grupas dēļ nikorandils atslābina arī asinsvadu gludo muskulatūru, īpaši venozajā sistēmā, palielinot cikliskā guanozīna monofosfāta (cGMP) daudzumu šūnās. Tādēļ palielinās asinsvadu piepildīšanās spējas un samazinās pirmsslodze.

#### Farmakodinamiskā ietekme

Nikorandilam ir pierādīta tieša ietekme uz koronāro artēriju normāliem un stenotiskiem segmentiem, neizraisot “apzagšanas” fenomenu. Zemāks spiediens diastoles beigās un mazāks asinsvadu sienīgas saspringums arī samazina asinsvadu pretestības ekstravaskulāro komponenti. Tādēļ uzlabojas skābekļa balanss miokardā un miokarda poststenotisko apgabalu apasiņošana.

*In vitro* un *in vivo* pētījumos nikorandilam pierādīta arī spazmolītiska aktivitāte, un tas novērš metaholīna vai noradrenalīna ierosinātu koronāro asinsvadu spazmu. Nikorandilam nav tiešas ietekmes uz miokarda kontraktilitāti.



### Klīniskā efektivitāte un drošums

IONA pētījums bija nejaušināts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kurā 5216 pacienti pēc 45 gadu vecuma ar hronisku stabilu stenokardiju saņēma parasto antianginālo terapiju, un viņiem bija liels kardiovaskulāru komplikāciju risks, ko noteica pēc šādiem kritērijiem: 1) iepriekš bijis miokarda infarkts vai 2) veikta koronārās artērijas šuntēšana, vai 3) angiogrāfiski apstiprināta koronāro artēriju slimība vai pozitīvs rezultāts slodzes testā iepriekšējo divu gadu laikā kopā ar vienu no šādiem faktoriem: kreisā kambara hipertrofija EKG, kreisā kambara izviedes frakcija  $\leq 45\%$  vai kreisā kambara beigu diastoliskais diametrs  $> 55$  mm, vecums  $\geq 65$  gadi, cukura diabēts, hipertensija, perifērisko asinsvadu slimība vai cerebrovaskulāra slimība. Pacienti netika iekļauti pētījumā, ja lietoja sulfonilurīnvielas grupas līdzekli, jo tika uzskatīts, ka šādiem pacientiem pētāmā terapija varētu nesniegt ieguvumu (sulfonilurīnvielas grupas līdzekļi var izraisīt kālija kanālu slēgšanos un tā antagonizēt dažus nikorandila darbības mehānismus). Mērķa kritēriju analīzei apsekošana tika veikta pēc laika no 12 līdz 36 mēnešiem, vidējais laiks bija 1,6 gadi.

Kombinētais primārais mērķa kritērijs (koronārās sirds slimības (KSS) izraisīta nāve, neletāls miokarda infarkts vai neplānota hospitalizācija dēļ kardiālām sāpēm krūškurvī) radās 337 pacientiem (13,1 %), kas tika ārstēti ar nikorandilu pa 20 mg divas reizes dienā, un 389 pacientiem (15,5 %), kuri saņēma placebo (risks koeficients 0,83; 95 % ticamības intervāls (TI) no 0,72 līdz 0,97;  $p=0,014$ ).

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Devu diapazonā no 5 mg līdz 40 mg nikorandila farmakokinētika ir lineāra.

#### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas nikorandils strauji un pilnīgi uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas. Absolūtā biopieejamība ir aptuveni 75 %. Nozīmīgs pirmā aknu aprites loka efekts nav novērots. Maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) tiek sasniegta pēc aptuveni 30–60 minūtēm. Koncentrācija plazmā (un zemlīknes laukums (AUC)) ir lineāri proporcionāla devai.

Atkārtotas iekšķīgas lietošanas laikā (lietojot zāles divas reizes dienā) līdzsvara fāze tiek sasniegta ātri. Līdzsvara fāzē akumulācijas attiecība (pamatojoties uz AUC) ir aptuveni 2, ja 20 mg tabletes lieto divas reizes dienā, un 1,7, ja 10 mg tabletes lieto divas reizes dienā.

#### Izkliede

Terapeitisko devu diapazonā zāļu izkliede ķermenī saglabājas stabila neatkarīgi no devas.

Nikorandila izklijes tilpums pēc intravenozas (i/v) ievadīšanas ir 1,04 l/kg ķermeņa masas. Nikorandils tikai nedaudz saistās pie cilvēka plazmas olbaltumvielām (saistītā frakcija ir aptuveni 25 %).

#### Biotransformācija

Nikorandils tiek metabolizēts galvenokārt aknās ar denitrēšanu par vairākiem kardiovaskulāri aktīviem savienojumiem. Plazmā nikorandila nemainītā forma veidoja 45,5 % radioaktivitātes AUC, bet alkohola dabas metabolīts N-(2-hidroksietil)-nikotīnamīds — 40,5 % radioaktivitātes AUC. Pārējie metabolīti veidoja 20 % radioaktivitātes AUC.

Nikorandils tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu metabolītu veidā, jo sākotnējā savienojuma daudzums cilvēka urīnā (0–48 stundas) ir tikai 1 % lietotās devas. Vislielākā daudzumā noteiktais metabolīts ir N-(2-hidroksietil)-nikotīnamīds (aptuveni 8,9 % lietotās devas 48 stundu laikā), kam seko nikotīnūrīnskābe (5,7 %), nikotīnamīds (1,34 %), N-metil-nicotīnamīds (0,61 %) un nikotīnskābe (0,40 %). Šie metabolīti atspoguļo nikorandila transformācijas galvenos mehānismus.

#### Eliminācija

Koncentrācija plazmā samazinās divās fāzēs:

- ātrā fāze, kad pusperiods ir aptuveni 1 stunda, kas atbilst 96 % no kopējās aktivitātes plazmā;
- lēnās eliminācijas fāze, kas sākas aptuveni 12 stundas pēc 20 mg devas lietošanas divas reizes dienā.

Pēc 4–5 mg devas ievadīšanas intravenozi (5 minūšu infūzijā) kopējais klīrenss bija aptuveni 40–55 l stundā. Nikorandils un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar urīnu, ar fēcēm tiek izvadīts ļoti mazs daudzums.

### Īpašas pacientu grupas

Pierādījumu par klīniski nozīmīgām nikorandila farmakokinētisko īpašību izmaiņām palielināta riska pacientu grupās, piemēram, gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar aknu slimību vai pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, nav.

### Farmakokinētiskā mijiedarbība

Cimetidīns vai rifampicīns, proti, aknu mikrosomālo jauktas funkcijas oksidāžu attiecīgi inhibitors un induktors, nikorandila metabolismu, domājams, neietekmē nozīmīgi.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

### Fertilitātes traucējumi

Fertilitātes pētījumos ietekme uz žurku tēviņu vai mātišu pārošanas spēju nav atklāta, bet, lietojot lielas devas, atklāta dzīvi piedzimušo pēcnācēju skaita un augļa ieligzdošanās vietu skaita samazināšanās. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos konstatētas histopatoloģiskas izmaiņas sēkliniekos (samazināts spermatozoīdu skaits). Papildu pētījumos par toksisku ietekmi uz sēkliniekiem tika atklāta samazināta sēklinieku apasiņošana un mazāka testosterona koncentrācija asinīs. Šie rezultāti liecina, ka nikorandilam piemītošā toksiskā ietekme uz sēkliniekiem ir saistīta ar stabilu asins plūsmas samazināšanos, ko izraisa sirds izviedes mazināšanās. Pēc zāļu ievadīšanas pārtraukšanas nikorandila ierosinātās sēklinieku toksicitātes izzušana tika novērota pēc 4 nedēļām, kas liecina, ka novērotās pārmaiņas ir atgriezeniskas.

### Embriotoksicitāte un peri- un postnatālā toksicitāte

Pēc radioaktīvi iezīmēta nikorandila lietošanas grūsnām žurku mātītēm radioaktivitāte šķērsoja placentāro barjeru.

Pēc mātītei toksisku nikorandila devu saņemšanas žurkām un trušiem novēroja embriotoksicitāti.

Pierādījumi par teratogenitāti (žurkām un trušiem) vai pre- un postnatālās fiziskās vai uzvedības attīstības novirzēm (trušiem) netika iegūti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

[Aizpilda nacionāli]

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

[Aizpilda nacionāli]

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

[Aizpilda nacionāli]

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

[Aizpilda nacionāli]

**MARKĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS — KARTONA KASTĪTE 10 mg un 20 mg tabletēm

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ikorel un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 10 mg tabletes  
Dancor un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 10 mg tabletes  
Ikorel un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 20 mg tabletes  
Dancor un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 20 mg tabletes  
[Skatīt I pielikumu — aizpilda nacionāli]  
*nicorandilum*

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg nikorandila.  
Katra tablete satur 20 mg nikorandila.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

[Aizpilda nacionāli]

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tabletes  
30 tabletes  
60 tabletes

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Katrā blistera plāksnītē ir mitruma uzsūcējs.  
Mitruma uzsūcēju nedrīkst norīt.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:  
Izlietot plāksnīti 30 dienu laikā pēc atvēršanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

[Aizpilda nacionāli]

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

[Skatīt I pielikumu — aizpilda nacionāli]

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

[Aizpilda nacionāli]

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

[Aizpilda nacionāli]

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

<Piešķirtais nosaukums> 10 mg [Aizpilda nacionāli]  
<Piešķirtais nosaukums> 20 mg [Aizpilda nacionāli]

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blistera plāksnīte/ 10 mg un 20 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ikorel un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 10 mg tabletes  
Dancor un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 10 mg tabletes  
Ikorel un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 20 mg tabletes  
Dancor un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 20 mg tabletes  
[Skatīt I pielikumu — aizpilda nacionāli]

*nicorandilum*

Iekšējīgai lietošanai

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

[Skatīt I pielikumu — aizpilda nacionāli]

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

Izlietot plāksnīti 30 dienu laikā pēc atvēršanas.

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. CITA**

Mitruma uzsūcēju nedrīkst norīt.

## **LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**Ikorel** un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) **10 mg tabletes**  
**Dancor** un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) **10 mg tabletes**  
**Ikorel** un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) **20 mg tabletes**  
**Dancor** un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) **20 mg tabletes**

[Skatīt I pielikumu — aizpilda nacionāli]

*nicorandilum*

### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir <Piešķirtais nosaukums> un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms <Piešķirtais nosaukums> lietošanas
3. Kā lietot <Piešķirtais nosaukums>
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt <Piešķirtais nosaukums>
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir <Piešķirtais nosaukums> un kādam nolūkam to lieto**

<Piešķirtais nosaukums> satur zāles, kuras sauc par nikorandilu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par "kālija kanālu aktivatoriem". Tas darbojas, pastiprinot asins plūsmu pa sirds asinsvadiem. Tas uzlabo sirds muskuļa apasiņošanu un apgādi ar skābekli, kā arī samazina sirds muskuļa slodzi.

<Piešķirtais nosaukums> lieto, lai novērstu vai mazinātu ar sirds slimību saistītos sāpju un sasprindzinājuma simptomus (stenokardiju). To lieto pieaugušiem pacientiem, kuri nepanes vai nevar lietot tādas sirds zāles, kā beta blokatorus un/vai kalcija antagonistus.

### **2. Kas Jums jāzina pirms <Piešķirtais nosaukums> lietošanas**

#### **Nelietojiet <Piešķirtais nosaukums> šādos gadījumos:**

- Ja Jums ir alerģija pret nikorandilu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir zems asinsspiediens (hipotensija);
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, piemēram, kardiogēns šoks vai kreisā kambara mazspēja ar zemu pildīšanās spiedienu, vai sirds dekompensācija, vai šoks;
- ja lietojat zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai, piemēram, sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu (fosfodiesterāzes inhibitorus), vai zāles pulmonālas hipertensijas ārstēšanai, piemēram, riociguatu (guanilātciklāzes stimulatorus). Tās var būtiski ietekmēt asinsspiedienu;
- ja Jums ir neliels asins tilpums;
- ja Jums ir šķidrums uzkrāšanās plaušās (plaušu tūska).

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**



Pirms <Piešķirtais nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nekavējoties pārtrauciet lietot nikorandilu un konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām pazīmēm.

- Nikorandils var izraisīt kuņģa un zarnu trakta bojājumu, piemēram, čūlas. To dēļ var rasties tādi sarežģījumi, kā asiņošana, fistula, perforācija vai abscess, īpaši tad, ja Jums ir divertikulīts (gremošanas sistēmas slimība resnajā zarnā).
- Ja Jums rodas acu apsārtums, nieze vai pietūkums. Jums var būt acu bojājumi; pārtrauciet <Piešķirtais nosaukums> lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Šīs blakusparādības var rasties ārstēšanas sākumā vai vēlākā ārstēšanas posmā. Vienīgā iespējamā ārstēšana ir nikorandila lietošanas pārtraukšana. Nelietojiet aspirīnu vai citas zāles iekaisuma ārstēšanai (kortikosteroīdus).

Pirms <Piešķirtais nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja Jums ir zems asinsspiediens;
- ja Jums ir zems kālija līmenis asinīs un ārsts ir Jums parakstījis kāliju saturošus preparātus vai Jums ir nieru darbības traucējumi, vai lietojat citas zāles, kas var paaugstināt kālija līmeni;
- ja Jums ir sirds darbības traucējumi, piemēram, sirds mazspēja;
- ja Jums ir glikozes 6-fosfāta dehidrogenāzes deficīts.

### **Bērni**

<Piešķirtais nosaukums> lietošana bērniem nav ieteicama.

### **Citas zāles un <Piešķirtais nosaukums>**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams, jo <Piešķirtais nosaukums> var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Tāpat dažas zāles var ietekmēt <Piešķirtais nosaukums> iedarbību.

Nelietojiet šīs zāles un konsultējieties ar ārstu, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- zāles impotences ārstēšanai, piemēram, sildenafilu, tadalafilu vai vardenafilu;
- zāles pulmonālas hipertensijas ārstēšanai, piemēram, riociguatu.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- zāles, kas paplašina asinsvadus;
- zāles, kas paaugstina kālija līmeni asinīs;
- dapoksetīnu, proti, zāles priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai;
- zāles iekaisuma ārstēšanai (kortikosteroīdus, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, ibuprofēnu);
- zāles depresijas ārstēšanai;
- aspirīnu (acetilsalicilskābi).

### **<Piešķirtais nosaukums> kopā ar alkoholu**

Nikorandils var pazemināt asinsspiedienu. Ja <Piešķirtais nosaukums> lietošanas laikā Jūs lietojat arī alkoholu, asinsspiediens var pazemināties vēl vairāk.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Šī zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai nikorandils izdalās cilvēka pienā. Šo zāļu lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

<Piešķirtais nosaukums> var izraisīt reiboni vai vājumu. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet nekādus darbarīkus vai mehānismus.

### **3. Kā lietot <Piešķirtais nosaukums>**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir šāda.

- Parastā sākumdeva ir 10 mg divas reizes dienā.
- Ja Jums ir īpaša nosliece uz galvassāpēm, ārsts dažās pirmajās dienās (no 2 līdz 7 dienai) Jums var ordinēt mazāku devu, proti, 5 mg divas reizes dienā.
- Atkarībā no Jūsu vajadzībām, atbildes reakcijas pret ārstēšanu un panesības ārsti var palielināt Jūsu devu līdz 20 mg divas reizes dienā.

Ieteicams lietot vienu devu no rīta, bet otru — vakarā.

Tablete jānorij (iekšķīga lietošana).

Kamēr nav pienācis lietošanas laiks, neizņemiet vai neatdaliel tableti no blistera.

10 mg tableti var sadalīt vienādās daļās.

20 mg tabletei dalījuma līnija ir paredzēta tikai tabletes vieglākai sadalīšanai, ja ir grūtības norīt veselu tableti.

Nedrīkst norīt mitruma uzsūcēju, kas ir lielāka tablete katras blistera plāksnītes vienā galā. Tā pievienota iepakojumam, lai pasargātu <Piešķirtais nosaukums> tabletes no mitruma. Uz blistera ir skaidri norādīts, kura tablete ir mitruma uzsūcējs. Ja nejauši iedzerat kādu mitruma uzsūcēja tableti, tai nevajadzētu nodarīt nekādu kaitējumu, taču Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

#### **Ja esat lietojis <Piešķirtais nosaukums> vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis vairāk tablešu, nekā nepieciešams, vai kādu no Jūsu tabletēm iedzēris bērns, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu. Jūs varat sajūst asinsspiedienu pazeminošu iedarbību, piemēram, reiboni, vājuma sajūtu. Jūs varat just arī, ka sirds sitas nevienmērīgi un straujāk.

#### **Ja Jūs aizmirstat lietot <Piešķirtais nosaukums>**

Ja esat aizmirsis iedzert vienu devu, izdariet to, tiklīdz atceraties, ja vien netuvojas nākamā lietošanas reize. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja rodas kāda no turpmāk minētām izpausmēm.**

Nikorandils var izraisīt kuņģa un zarnu trakta bojājumus, piemēram, čūlas mutē, uz mēles, kuņģī, zarnā (tievajā vai resnajā zarnā) vai anālās kanālā. Tas var izraisīt tādas problēmas, kā asiņošanu (asinis fēcēs vai vēmekļos), fistulu (patoloģisks cauruļveida savienojums starp ķermeņa dobumiem vai starp ķermeņa dobumu un ādu), perforāciju, abscesu, ķermeņa masas samazināšanos. Čūlas var rasties arī citviet, piemēram, uz ādas, dzimumorgānu rajonā vai deguna ejās, vai ap stomu (pacienti, kuriem ir ķirurģiska atvere nesagremotu produktu izvadīšanai, piemēram, kolostoma vai ileostoma).

### **Citas blakusparādības ir šādas.**

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes — Tās īpaši rodas pirmo ārstēšanas dienu laikā. Lai mazinātu galvassāpju biežumu, ārsts var pakāpeniski palielināt zāļu devu.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reibonis,
- ļoti ātra, neregulāra vai spēcīga sirdsdarbība (sirdsklauves),
- ādas pietvīkums,
- slikta dūša,
- vemšana,
- vājuma sajūta.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asinsspiediena pazemināšanās.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- izsitumi,
- nieze,
- sāpes muskuļos, ko nav izraisījusi fiziska slodze (mialģija).

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- augsts kālija līmenis asinīs (hiperkaliēmija),
- apsārtušas, niezošas, pietūkušas vai asarojošas acis (konjunktivīts),
- acu bojājumi,
- radzenes bojājumi,
- ādas un acu dzelte, gaišas krāsas vēdera izeja, tumšas krāsas urīns — tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, kas var būt apgrūtināt rīšanu vai elpošanu;
- sāpes vēderā.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- redzes dubultošanās (diplopija).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt <Piešķirtais nosaukums>**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc attiecīgi "Derīgs līdz" un "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

[Aizpilda nacionāli]

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

[Aizpilda nacionāli]

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

[Skatīt I pielikumu — aizpilda nacionāli]

### **Šīs zāles Eiropas Ekonomikas zonas (EEZ) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:**

[Skatīt I pielikumu — aizpilda nacionāli]

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

[Aizpilda nacionāli]

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama {DV/aģentūra} tīmekļa vietnē