

## **Bijlage III**

### **Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter**

N.B.:

Deze Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de uitkomst van de verwijzingsprocedure waarnaar deze beslissing van het Comité verwijst.

De productinformatie kan vervolgens worden geüpdatet door de bevoegde instanties van de lidstaat, in overleg met de referentielidstaat, indien nodig, in overeenstemming met de procedures zoals vastgelegd in hoofdstuk 4, titel III van Richtlijn 2001/83/EC.

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ikorel en verwante namen (zie Annex I) 10 mg tabletten  
Dancor en verwante namen (zie Annex I) 10 mg tabletten  
Ikorel en verwante namen (zie Annex I) 20 mg tabletten]  
Dancor en verwante namen (zie Annex I) 20 mg tabletten  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[Nationaal te implementeren]

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

[Nationaal te implementeren]

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

<(Fantasie)naam> is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de symptomatische behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris die onvoldoende onder controle is of die een contra-indicatie of een intolerantie hebben voor eerstelijns anti-anginabehandelingen (zoals bètablokkers en/of calciumantagonisten).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Het gebruikelijke therapeutisch bereik is 10 tot 20 mg tweemaal daags. De gebruikelijke aanvangsdosis is 10 mg tweemaal daags (bid), bij voorkeur in de ochtend en in de avond. Aanbevolen wordt om indien noodzakelijk de dosis in overeenstemming met de behoeften van de patiënt, de respons en de verdraagbaarheid op te titreren tot 40 mg tweemaal daags. Een lagere aanvangsdosis van 5 mg tweemaal daags kan worden gebruikt bij patiënten die specifiek gevoelig zijn voor het krijgen van hoofdpijn.

#### *Ouderen*

Er zijn geen speciale dosisvereisten voor oudere patiënten, maar net als bij alle geneesmiddelen het geval is, wordt gebruik van de laagste effectieve dosis aanbevolen.

#### *Patiënten met een lever- en/of een nierfunctiestoornis*

Er zijn geen speciale doseringvereisten voor patiënten met een lever- en/of een nierfunctiestoornis.

#### *Pediatrische patiënten*

<(Fantasie)naam> wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten, omdat de veiligheid en werkzaamheid ervan niet zijn vastgesteld in deze patiëntengroep.

### Wijze van toediening

<(Fantasie)naam> wordt oraal toegediend.

De tabletten moeten in de ochtend en in de avond met wat vloeistof in hun geheel worden doorgeslikt.

De toediening is onafhankelijk van de voedselinname.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor nicorandil of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten met shock (inclusief cardiogene shock), ernstige hypotensie of linkerventrikeldisfunctie met een lage vuldruk of cardiale decompensatie
- Gebruik van fosfodi-esterase-5-remmers, omdat dit kan leiden tot een ernstige daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.5)
- Gebruik van oplosbare guanylaatcyclasestimulato(r)s (zoals riociguat), omdat het kan leiden tot een ernstige daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.5)
- Hypovolemie
- Acut pulmonaal oedeem

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Ulceraties

Gastro-intestinale ulceraties, ulceraties van de huid en de slijmvliezen zijn gemeld met nicorandil (zie rubriek 4.8).

#### - Gastro-intestinale ulceraties

Door nicorandil geïnduceerde ulceraties kunnen bij dezelfde patiënt op verschillende plaatsen optreden. Ze zijn refractair voor behandeling en reageren doorgaans alleen op staking van de behandeling met nicorandil. Indien ulceratie optreedt, dient de behandeling met nicorandil definitief te worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten zich bewust zijn van het belang van een tijdige diagnose van door nicorandil geïnduceerde ulceraties en van een snelle stopzetting van de nicorandil-behandeling bij het optreden van dergelijke ulceraties. Op basis van beschikbare informatie varieert de tijd tussen de start van gebruik van nicorandil en het ontstaan van ulceratie van kort na de start van de behandeling met nicorandil tot verscheidene jaren na de start van nicorandil.

Bij gebruik van nicorandil is gastro-intestinale bloeding secundair aan gastro-intestinale ulceratie gemeld. Patiënten die gelijktijdig acetylsalicylzuur of niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (Non Steroid Anti Inflammatory Drugs, NSAID's) gebruiken, hebben een verhoogd risico op ernstige complicaties, zoals gastro-intestinale bloeding. Wanneer gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur of NSAID's en nicorandil wordt overwogen, is daarom voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.5).

In een gevorderd stadium kunnen de ulcera leiden tot de vorming van een perforatie, fistel of abces. Patiënten met diverticulaire ziekte hebben mogelijk een extra risico op fistelvorming of darmperforatie tijdens behandeling met nicorandil.

Maag-darmperforaties in de context van gelijktijdig gebruik van nicorandil en corticosteroiden zijn gemeld. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer gelijktijdig gebruik van corticosteroiden wordt overwogen.

#### - Ulceraties van het oog

Bij gebruik van nicorandil zijn zeer zeldzame gevallen van conjunctivitis en ulceratie van het bindvlies en het hoornvlies gemeld. Patiënten moeten op de hoogte worden gesteld van de tekenen en

symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op ulceraties van het hoornvlies. Indien ulceratie optreedt, dient de behandeling met nicorandil te worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

#### Daling van de bloeddruk

Voorzichtigheid is geboden als nicorandil wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend effect (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

#### Hartfalen

Door gebrek aan gegevens is voorzichtigheid geboden bij gebruik van nicorandil bij patiënten met hartfalen klasse NHYA III of IV.

#### Hyperkaliëmie

In zeer zeldzame gevallen is bij gebruik van nicorandil ernstige hyperkaliëmie gemeld. Voorzichtigheid is geboden wanneer nicorandil wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels mogelijk verhogen, met name bij patiënten met een matig ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

#### Desiccans

De tabletten zijn gevoelig voor vocht; daarom moet de patiënten worden verteld dat zij de tabletten tot het innemen in hun blisterverpakking moeten bewaren. Naast de nicorandiltabletten bevat elke blister silicageltabletten zonder actieve stof als droogmiddel in een afzonderlijk blistersegment dat als zodanig is aangegeven. De patiënten moet worden verteld dat zij deze tabletten niet moeten innemen. Hoewel onbedoelde inname van dit droogmiddel meestal onschadelijk is, kan het de geplande inname van de actieve tabletten veranderen.

#### Pediatrische patiënten

<(Fantasie)naam> wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten, omdat de veiligheid en werkzaamheid ervan niet zijn vastgesteld in deze patiëntengroep.

#### G6PD-deficiëntie

<(Fantasie)naam> moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie. Nicorandil werkt in delen via de functionele groep organisch nitraat. Het metabolisme van organisch nitraat kan leiden tot de vorming van nitrieten die methemoglobinemie kunnen opwekken bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van nicorandil en fosfodiësterase-5-remmers, bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil, is gecontra-indiceerd, omdat het kan leiden tot een ernstige daling van de bloeddruk (synergisch effect).

Gelijktijdig gebruik van een oplosbare guanylaatcyclasestimulador (zoals riociguat) is gecontra-indiceerd, omdat het kan leiden tot een ernstige daling van de bloeddruk.

Therapeutische doses van nicorandil kunnen de bloeddruk verlagen.

Als nicorandil gelijktijdig wordt gebruikt met antihypertensiva of andere geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend effect (bijv. vaatverwijders, tricyclische antidepressiva, alcohol), kan het bloeddrukverlagend effect worden verhoogd.

Dapoxetine moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven bij patiënten die nicorandil gebruiken, vanwege mogelijk verminderde orthostatische tolerantie.

Maag-darmporoties in de context van gelijktijdig gebruik van nicorandil en corticosteroiden zijn gemeld. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer gelijktijdig gebruik wordt overwogen.

Bij patiënten die gelijktijdig NSAID's toegediend krijgen, waaronder acetylsalicylzuur voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en anti-inflammatoire doses, bestaat er een verhoogd risico op ernstige complicaties, zoals gastro-intestinale ulceratie, perforatie en hemorragie (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van nicorandil in combinatie met andere medische producten die de kaliumwaarden kunnen verhogen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Het metabolisme van nicorandil wordt niet significant beïnvloed door cimetidine (een CYP-remmer) of rifampicine (een CYP3A4-inductor). Nicorandil heeft geen invloed op de farmacodynamiek van acenocoumarol.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nicorandil bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van <(Fantasie)naam> te vermijden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat nicorandil in kleine hoeveelheden in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien niet bekend is of nicorandil bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden, wordt het gebruik van <(Fantasie)naam> tijdens de borstvoeding niet aanbevolen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar om een inschatting te kunnen maken van het risico bij mensen (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

<(Fantasie)naam> is van invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Net als andere vasodilatoren kunnen bloeddrukverlagende effecten evenals duizeligheid en een gevoel van zwakte geïnduceerd door nicorandil de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen doen verminderen. Dit effect kan sterker worden in combinatie met alcohol of andere geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend effect (bijv. vasodilatoren, tricyclische antidepressiva) (zie rubriek 4.5). Als deze symptomen zich voordoen, moet patiënten daarom worden geadviseerd om niet te rijden of machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerking die in klinische onderzoeken wordt gemeld is hoofdpijn bij meer dan 30% van de patiënten, met name gedurende de eerste dagen van de behandeling, en is de reden voor het merendeel van de terugtrekkingen uit de onderzoeken.

Progressieve dosistitratie kan de frequentie van deze hoofdpijnen doen afnemen (zie rubriek 4.2).

Daarnaast werden ernstige bijwerkingen waaronder ulceraties en de complicaties daarvan (zie rubriek 4.4) gemeld tijdens het toezicht na het in de handel brengen van nicorandil.

##### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van gemelde bijwerkingen van nicorandil worden in onderstaande tabel per systeem/orgaanklasse (in MedDRA) en op basis van frequentie vermeld. De definitie van de

frequenties is als volgt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentie categorie worden bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>					Hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4 en 4.5)	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid				
<b>Oogaandoeningen</b>					Cornea ulcus, conjunctivaal ulcus, conjunctivitis (zie rubriek 4.4)	Diplopie
<b>Hartaandoeningen</b>		Hartfrequentie verhoogd				
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Cutane vasodilatatie met overmatig blozen	Daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.4)			
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>		Braken, nausea		Ulceraties van het maag-darmkanaal (stomatitis, aftose, mondulcus, tongulcus, dunne darmulcus, dikke darmulcus, anaal ulcus) (zie hieronder en rubriek 4.4)		Gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>					Leveraandoeningen zoals hepatitis, cholestase of geelzucht	

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				Uitslag en pruritus	Angio-oedeem, huid- en slijmvliesulceraties (hoofdzakelijk perianale ulceraties, genitale ulceraties en parastomale ulceraties) (zie rubriek 4.4)	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>				Myalgie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Gevoel van zwakte				

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Gastro-intestinale ulceraties*

Complicaties van gastro-intestinale ulceratie werden gemeld, zoals perforatie, fistel of abcesvorming, die soms leidden tot gastro-intestinale bloeding en gewichtsverlies (zie rubriek 4.4).

##### Aanvullende informatie

Daarnaast werden de volgende bijwerkingen met verschillende frequenties gemeld in het IONA (Impact of Nicorandil in Angina)-onderzoek, waar nicorandil naast de standaardtherapie werd gebruikt bij patiënten met stabiele angina en een hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 5.1).

	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zeer zelden</b>
<b>Maag-darmstelsel-aandoeningen</b>	Rectale bloeding	Mondulcus	Buikpijn
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Angio-oedeem	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		Myalgie	

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V\\*](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

In geval van een acute overdosis, kan de waarschijnlijke symptomatologie perifere vasodilatatie met een daling van de bloeddruk en reflex tachycardie zijn.

### Behandeling

Monitoren van hartfunctie en algemeen ondersteunende maatregelen worden aanbevolen. Indien dit geen resultaat oplevert, wordt verhoging van het circulerend plasmavolume door substitutie van vloeistof aanbevolen. In geval van levensbedreigende situaties moet toediening van vasopressoren worden overwogen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige vasodilatoren die voor hartaandoeningen worden gebruikt, ATC-code: C01DX16

#### Werkingsmechanisme

Nicorandil, een nicotinamide ester, is een bloedvatverwijdend middel met een dubbel werkingsmechanisme, dat leidt tot relaxatie van gladde tonische vaatspieren zowel in het veneuze als in het arteriële deel van bloedvaten.

Het zorgt ervoor dat de kaliumkanalen zich openen. Deze activering van kaliumkanalen induceert hyperpolarisatie van de vasculaire celmembranen en heeft een relaxerend effect op arteriële spieren, en zorgt zo voor arteriële dilatatie en afterloadreductie. Daarnaast leidt de activering van de kaliumkanalen tot cardioprotectieve effecten die ischemische preconditionering nabootsen.

Door het nitraatgedeelte relaxeert nicorandil ook vasculaire gladde spieren, met name in het veneuze systeem door het intracellulaire cyclische guanosinemonofosfaat (cGMP) te verhogen. Dit leidt tot een hogere ophoping in capaciteitsvaten met een lagere preload.

#### Farmacodynamische effecten

Van nicorandil is aangetoond dat het direct van invloed is op de kransslagaders, zowel op normale als op vernauwde delen, zonder dat dit tot een bloedonttrekkingsfenomeen leidt. Verder zorgt de verlaging van de einddiastolische druk en de wandspanning voor een verlaging van de extravasculaire component vaatweerstand. Uiteindelijk resulteert dit in een verbeterde zuurstofbalans in het myocard en een verbeterde bloeddorstrooming in gebieden van het myocard na de vernauwing.

Bovendien is voor nicorandil zowel bij onderzoeken *in vitro* als *in vivo* een spasmolytische werking aangetoond en maakt het kransslagaderkramp, geïnduceerd door methacholine of noradrenaline, ongedaan.

Nicorandil heeft geen directe invloed op myocardiale contractiliteit.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het IONA-onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan 5126 patiënten ouder dan 45 jaar met chronisch stabiele angina deelnamen en die standaard antianginale behandelingen ondergingen en een hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen hadden, gedefinieerd als: 1) eerder myocardiinfarct, of 2) coronaire arteriële bypassoperatie, of 3) kransslagaderaandoening bevestigd door angiografie, of een positieve inspanningstest in de voorgaande twee jaar, in combinatie met een van de volgende zaken: linkerventrikelhypertrofie op de eeg, linkerventrikel-ejectiefractie  $\leq 45\%$ , of een einddiastolische afmeting van  $> 55$  mm, leeftijd  $\geq 65$ , diabetes, hypertensie, perifere vasculaire ziekte, of cerebrovasculaire ziekte. Patiënten mochten niet aan het onderzoek deelnemen als ze een sulfonylureumderivaat toegediend kregen, omdat de indruk bestond dat deze patiënten er geen voordeel van zouden hebben; (sulfonylureumderivaten kunnen kaliumkanalen mogelijk sluiten en dus een deel van de werking van nicorandil teniet doen). Follow-up van het onderzoek voor eindpuntanalyse lag tussen 12 en 36 maanden met een gemiddelde van 1,6 jaar.

Het samengestelde primaire eindpunt (overlijden door coronaire hartziekte (CHD), niet-fataal myocardinfarct of ongeplande ziekenhuisopname voor cardiale pijn op de borst), trad op bij 337 (13,1%) van de patiënten behandeld met nicorandil 20 mg tweemaal daags vergeleken met 389 (15,5%) van de patiënten die placebo kregen (hazard ratio 0,83; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,72 tot 0,97;  $p=0,014$ ).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van Nicorandil zijn lineair van 5 mg tot 40 mg.

### Absorptie

Na orale toediening wordt nicorandil snel en volledig geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal, onafhankelijk van voedselinname. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 75%. Er is geen significant hepatisch 'first pass'-effect. Maximum plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) worden bereikt na ongeveer 30-60 minuten. De plasmaconcentratie (en het gebied onder de curve, de AUC) toont een lineaire evenredigheid ten opzichte van de dosis.

Steady-state wordt snel bereikt (binnen 4 tot 5 dagen) tijdens herhaalde orale toediening (tweemaaldaags regime). In de steady-state is de accumulatieverhouding (gebaseerd op de AUC) ongeveer 2 voor de 20 mg tablet tweemaal daags en 1,7 voor de 10 mg tablet tweemaal daags.

### Distributie

De distributie van het product door het gehele lichaam blijft, ongeacht de dosis, stabiel binnen het therapeutisch bereik.

Het distributievolume van nicorandil na intraveneuze (iv) dosering is 1,04 l/kg lichaamsgewicht. Nicorandil wordt slechts in geringe mate gebonden aan menselijke plasma-eiwitten (gebonden fractie geschat op ongeveer 25%).

### Biotransformatie

Nicorandil wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, door denitratie in een serie stoffen zonder cardiovasculaire activiteit. In plasma maakte ongewijzigde nicorandil 45,5% uit van de radioactieve AUC en de alcoholmetabooliet, N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide 40,5%. De andere metaboolieten maakten de resterende 20% van de radioactieve AUC uit.

Nicorandil wordt voornamelijk geëlimineerd in de urine als metaboolieten, omdat de oorspronkelijke stof minder dan 1% is van de toegediende dosis in de urine bij de mens (0-48 uur).

N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide is de meest aanwezige metabooliet (ongeveer 8,9% van de toegediende dosis binnen 48 uur) gevolgd door nicoturinezuur, (5,7%), nicotinamide (1,34%), N-methyl-nicotinamide (0,61%) en nicotinezuur (0,40%). Deze metaboolieten vertegenwoordigen de belangrijkste transformatieweg van nicorandil.

### Eliminatie

Daling in plasmaconcentraties treedt op in twee fasen:

- een snelle fase met een halfwaardetijd van ongeveer 1 uur, wat 96% van de plasmablootstelling vertegenwoordigt;
- een langzame eliminatiefase die optreedt ongeveer 12 uur na 20 mg orale dosis tweemaal daags.

Na 4-5 mg intraveneuze dosering (5 min infusie), was de totale lichaamsklaring ongeveer 40-55 l/uur. Nicorandil en zijn metaboolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de urine, terwijl de uitscheiding via de feces zeer laag is.

### Speciale patiëntengroepen

Er worden geen klinisch relevante wijzigingen in het farmacokinetisch profiel van nicorandil aangetroffen in de populatie die risico loopt, zoals ouderen, leverziektepatiënten en patiënten met chronisch nierfalen.

### Farmacokinetische interacties

Het metabolisme van nicorandil blijkt niet significant te worden veranderd door cimetidine of rifampicine, respectievelijk een remmer en een inductor van microsomale gemengde-functie oxidasen in de lever.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

### Aantasting van de vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoeken toonden geen effecten op het paringsvermogen bij zowel mannetjes- als vrouwtjesratten, maar dalingen in het aantal levende foetussen en implantatieplaatsen werden opgemerkt bij hoge doses. Histopathologische veranderingen van de testes (verminderde spermatogene cellen) werden bepaald bij toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosis. Aanvullende onderzoeksstudies naar testiculaire toxiciteit wezen een afgenomen bloedstroom in de testis en afgenomen testosteronspiegels uit. Deze resultaten suggereren dat de testiculaire toxiciteit door nicorandil is gerelateerd aan een aanhoudende daling van de bloedstroom, veroorzaakt door vermindering van de cardiale output. Na het staken van de behandeling werd herstel van de door nicorandil geïnduceerde testiculaire toxiciteit waargenomen na 4 weken, hetgeen aangeeft dat de waargenomen veranderingen reversibel zijn.

### Embryotoxiciteit en peri- en postnatale toxiciteit

Radioactiviteit passeerde de placenta bij zwangere ratten na toediening van radioactief gemarkeerde nicorandil.

Na blootstelling aan nicorandil in doses die maternaal toxisch waren, werd embryotoxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. Er was geen bewijs van teratogeniciteit (ratten en konijnen) of abnormale pre- of postnatale fysieke of gedragsontwikkeling (ratten).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

[Nationaal te implementeren]

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]]

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

[Nationaal te implementeren]

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

[Nationaal te implementeren]

## **ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS voor 10 mg en 20 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ikorel en verwante namen (zie Annex I) 10 mg tabletten  
Dancor en verwante namen (zie Annex I) 10 mg tabletten  
Ikorel en verwante namen (zie Annex I) 20 mg tabletten  
Dancor en verwante namen (zie Annex I) 20 mg tabletten  
[Zie Annex I – Nationaal te implementeren]  
nicorandil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 10 mg nicorandil.  
Elke tablet bevat 20 mg nicorandil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

[Nationaal te implementeren]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten  
30 tabletten  
60 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Bevat een droogmiddel in elke blisterstrip.  
Het droogmiddel niet inslikken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

De strip gebruiken binnen 30 dagen na opening.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – Nationaal te implementeren]

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

<(Fantasie)naam> 10 mg [Nationaal te implementeren]

<(Fantasie)naam> 20 mg [Nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterstrip / 10 mg en 20 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ikorel en verwante namen (zie Annex I) 10 mg tabletten  
Dancor en verwante namen (zie Annex I) 10 mg tabletten  
Ikorel en verwante namen (zie Annex I) 20 mg tabletten]  
Dancor en verwante namen (zie Annex I) 20 mg tabletten  
[Zie Annex I – Nationaal te implementeren]

nicorandil

Oraal gebruik

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – Nationaal te implementeren]

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

De strip gebruiken binnen 30 dagen na opening.

**4. BATCH NUMBER**

Lot:

**5. OVERIGE**

Het droogmiddel niet doorslikken.

## **BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Ikorel en verwante namen (zie Annex I) 10 mg tabletten**

**Dancor en verwante namen (zie Annex I) 10 mg tabletten**

**Ikorel en verwante namen (zie Annex I) 20 mg tabletten]**

**Dancor en verwante namen (zie Annex I) 20 mg tabletten**

[Zie Annex I – Nationaal te implementeren]

nicorandil

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is <(Fantasie)naam> en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is <(Fantasie)naam> en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

<(Fantasie)naam> bevat een geneesmiddel genaamd nicorandil. Het behoort tot de geneesmiddelengroep ‘kaliumkanaal-activatoren’. Door de doorbloeding te verbeteren van de bloedvaten van het hart, wordt de aanvoer van bloed en zuurstof naar het hart verbeterd en wordt het hart ontlast.

<(Fantasie)naam> wordt gebruikt om pijnlijke, akelige symptomen (angina pectoris) van uw hartziekte te voorkomen of verlichten. Het wordt gebruikt door volwassenen die bètablokkers en/of calciumblokkerende middelen niet verdragen of niet kunnen gebruiken.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor nicorandil of één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een verlaagde bloeddruk heeft (hypotensie).
- Als u hartproblemen heeft zoals cardiogene shock, falen van de linkerhartkamer met lage vullingsdruk, hartdecompensatie of shock.
- Als u gelijktijdig geneesmiddelen gebruikt om een erectiestoornis te behandelen, zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil (fosfodi-esteraseremmers) of geneesmiddelen om verhoogde

bloeddruk in de longslagader (pulmonale hypertensie) te behandelen zoals riociguat (granulaat cyclase stimulators). Dit kan uw bloeddruk aanzienlijk beïnvloeden.

- Als u een laag bloedvolume heeft.
- Als u vochtophoping in uw longen heeft (pulmonair oedeem).

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Stop direct met het gebruiken van dit middel als u één van de onderstaande zaken ervaart:

- Nicorandil kan schade veroorzaken aan uw maag-darmstelsel, zoals zweren. Dit kan problemen opleveren zoals bloedingen, fistels, perforaties of zweren. Dit geldt vooral indien u diverticulaire ziekte heeft (een spijsverteringsaandoening die de dikke darm betreft).
- Als uw ogen rood worden, gaan jeuken of opzwellen. U kunt een oogandoening hebben. Stop met het gebruiken van dit middel en neem direct contact op met uw arts.

Deze bijwerkingen kunnen zich aan het begin of tijdens de behandeling voordoen. De enige mogelijke behandeling is het staken van nicorandil. Gebruik geen aspirine of andere geneesmiddelen om infecties te behandelen (corticosteroiden).

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u <(Fantasie)naam> gebruikt:

- als u een lage bloeddruk heeft,
- als u een lage hoeveelheid kalium in het bloed (kaliumspiegel) heeft en uw arts heeft u kaliumsupplementen voorgeschreven, als u lijdt aan nierfalen of als u andere geneesmiddelen neemt die de kaliumspiegel in uw bloed kunnen verhogen,
- als u hartproblemen heeft zoals hartfalen,
- als u glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie heeft (een aangeboren afwijking waarbij glucose-6-fosfaatdehydrogenase ontbreekt).

### **Kinderen**

- <(Fantasie)naam> is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast <(Fantasie)naam> nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik dit geneesmiddel niet en neem contact op met uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen om impotentie te behandelen, zoals sildenafil, tadalafil of vardenafil,
- geneesmiddelen om pulmonale hypertensie te behandelen, zoals riociguat.

Vertel het uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen,
- geneesmiddelen om te bloedvaten te verwijden,
- geneesmiddelen om de kaliumspiegel in uw bloed te verhogen,
- dapoxetine, een geneesmiddel om vroegtijdige ejaculatie te behandelen,
- geneesmiddelen tegen ontstekingen (corticosteroiden, niet-inflammatoire steroïde geneesmiddelen, zoals ibuprofen),
- geneesmiddelen tegen depressie,
- aspirine (acetylsalicylzuur).

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Nicorandil kan uw bloeddruk verlagen. Indien u alcohol drinkt tijdens de behandeling met <(Fantasie)naam>, kan uw bloeddruk meer afnemen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U dient het gebruik van dit geneesmiddel te vermijden als u zwanger bent.

Het is niet bekend of nicorandil in de moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met dit geneesmiddel.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

<(Fantasie)naam> kan duizeligheid of een gevoel van zwakte veroorzaken. Indien dit optreedt, dient u geen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is:

- De gebruikelijke startdosering is 10 mg tweemaal daags.
- Indien u gevoelig bent voor hoofdpijn, kan uw arts u voor de eerste paar dagen (2 tot 7 dagen) een lagere dosering voorschrijven van 5 mg tweemaal daags.
- Afhankelijk van uw behoefte en op basis van uw respons en tolerantie op de behandeling, kan uw arts de dosering verhogen tot 20 mg tweemaal daags.

Neem bij voorkeur een dosis in de ochtend en een dosis in de avond.

Slik de tablet in zijn geheel door (via de mond).

Neem de tablet niet uit de doordrukstrip totdat u deze gaat gebruiken.

De tablet van 10 mg kan worden verdeeld in gelijke doses.

De breekgleuf op de 20 mg tablet is er alleen om het breken gemakkelijker te maken, als u moeite heeft met slikken van de gehele tablet.

De grote tablet aan één kant van de doordrukstrip bevat het droogmiddel, neem deze niet in. Het droogmiddel zit in de verpakking om <(Fantasie)naam> te beschermen tegen vocht. Op de doordrukstrip staat duidelijk aangegeven welke tablet het droogmiddel is. Het droogmiddel is niet schadelijk, maar als u deze per ongeluk inneemt, dient u direct uw arts te raadplegen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer van dit middel heeft ingenomen dan voorgeschreven of als een kind een van uw tabletten heeft ingeslikt, vertel het uw arts onmiddellijk of ga direct naar een spoedeisende hulp van een ziekenhuis en neem de verpakking van dit geneesmiddel mee. U kunt bloeddrukverlagende effecten ervaren, zoals duizeligheid of gevoel van zwakte. U kunt ook uw hart onregelmatiger en sneller voelen kloppen.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis bent vergeten, kunt u deze alsnog nemen behalve wanneer het bijna tijd is voor de volgende dosis.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Neem direct contact op met uw arts als u een van de onderstaande zaken ervaart:**

Nicorandil kan schade veroorzaken aan uw maag-darmstelsel, zoals zweren in de mond, op de tong, in de maag, in de darmen (dunne en dikke darmen) en anus. Dit kan problemen veroorzaken zoals bloedingen (bloed in uw ontlasting of braaksel), fistels (abnormale ontstekingen die via kanaaltjes doorbreken naar andere lichaamsholtes of naar de huid), perforaties, zweren of gewichtsverlies. Zweren kunnen ook op andere plaatsen voorkomen zoals op de huid, geslachtsorganen en neusslijmvliezen of rond een stoma (waarbij een kunstmatige opening bestaat voor afvoer van afvalstoffen zoals colostomie of ileostomie).

##### **Andere bijwerken zijn onder andere:**

Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op 10 patiënten voorkomen)

- Hoofdpijn – dit komt voornamelijk voor tijdens de eerste dagen van de behandeling. Uw arts kan geleidelijk de dosering verhogen om de frequentie van hoofdpijn te verminderen.

Vaak (kan bij maximaal 1 op 10 patiënten voorkomen)

- Duizeligheid
- Zeer snelle, onregelmatige of krachtige hartslag (palpaties)
- Overmatig blozen van de huid
- Misselijkheid
- Braken
- Gevoel van zwakte.

Soms (kan bij maximaal 1 op 100 patiënten voorkomen)

- Verlaging van de bloeddruk.

Zelden (kan bij maximaal 1 op 1.000 patiënten voorkomen)

- Huiduitslag
- Jeuk
- Pijnlijke spieren wat niet het gevolg is van lichamelijke beweging (myalgie).

Zeer zelden (kan bij maximaal 1 op 10.000 patiënten voorkomen)

- Hoog kaliumgehalte in het bloed (hyperkaliëmie)
- Rode, jeukende, gezwollen of waterige ogen (conjunctivitis)
- Oogaandoeningen
- Aandoeningen aan het hoornvlies van het oog
- Gele verkleuring van de huid en ogen, lichtgekleurde ontlasting, donkergekleurde urine – dit kunnen tekenen zijn van leveraandoeningen
- Zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong of keel wat problemen met slikken of ademen kan veroorzaken
- Buikpijn.

Niet bekend (frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare data)

- Dubbelzien (diplopie).

##### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Appendix V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

[Nationaal te implementeren]

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

[Nationaal te implementeren]

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

[Zie Annex I – Nationaal te implementeren]

### **Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:**

[Zie Annex I – Nationaal te implementeren]

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}><maand JJJJ>.**

[Nationaal te implementeren]

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {MS/Nationale Geneesmiddelenautoriteit}