

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, Etichetarea și Prospectul

Notă:

Acest Rezumat al caracteristicilor produsului, această Etichetare și acest Prospect sunt rezultatul procedurii de arbitraj căreia îi corespunde această Decizie a Comisiei.

Informațiile despre medicament pot fi actualizate ulterior de către autoritățile competente din Statele Membre, în colaborare cu Statul Membru de Referință, după caz, conform procedurilor prevăzute în Capitolul 4 al Titlului III din Directiva 2001/83/CE.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ikorel și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg comprimate
Dancor și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg comprimate
Ikorel și denumirile asociate (vezi Anexa I) 20 mg comprimate
Dancor și denumirile asociate (vezi Anexa I) 20 mg comprimate
[Vezi Anexa I - a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

<Numele inventat> este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă, care nu sunt controlați în mod adecvat sau prezintă o contraindicație sau intoleranță la tratamentele antianginoase de primă linie (cum sunt blocantele beta-adrenergice și/sau blocantele canalelor de calciu).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza terapeutică uzuală este cuprinsă în intervalul 10-20 mg, administrată de două ori pe zi. Doza inițială uzuală este de 10 mg, administrată de două ori pe zi (*bis in die* - BID), de preferință dimineața și seara. În cazul în care este necesar, se recomandă ca doza să fie crescută treptat, în funcție de necesitățile, răspunsul terapeutic și toleranța pacientului, până la 40 mg, administrată de două ori pe zi. La pacienții cu predispoziție deosebită pentru apariția cefaleei, se poate utiliza o doză inițială mai mică, de 5 mg, administrată de două ori pe zi.

Vârstnici

La pacienții vârstnici, nu există cerințe speciale privind doza, însă, similar tuturor medicamentelor, este recomandată utilizarea celei mai mici doze eficiente.

Pacienți cu insuficiență hepatică și/sau cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență hepatică și/sau cu insuficiență renală, nu există cerințe speciale privind dozele.

Copii și adolescenți

<Numele inventat> nu este recomandat la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea sa nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

<Numele inventat> se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, dimineața și seara, cu o cantitate suficientă de lichid. Administrarea nu depinde de ingestia de alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la nicorandil sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu șoc (inclusiv șoc cardiogen), hipotensiune arterială severă sau disfuncție a ventriculului stâng cu presiune de umplere scăzută sau cu decompensare cardiacă.
- Utilizarea inhibitorilor fosfodiesterazei 5, deoarece poate duce la hipotensiune arterială gravă (vezi pct. 4.5).
- Utilizarea unui(unor) stimulator(i) al(ai) guanilat ciclazei solubile (cum este riociguat), deoarece poate duce la scăderea pronunțată, gravă, a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.5).
- Hipovolemie
- Edem pulmonar acut

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ulceratii

La administrarea nicorandilului, a fost raportată apariția de ulceratii gastro-intestinale, cutanate și mucoase (vezi pct. 4.8).

- Ulceratii gastro-intestinale

Ulceratiile provocate de nicorandil pot să apară cu localizări diferite la același pacient. Acestea sunt refractare la tratament și cele mai multe răspund numai la întreruperea tratamentului cu nicorandil. Dacă apare(apar) o ulceratie(ulceratii), trebuie întreruptă definitiv administrarea de nicorandil (vezi pct. 4.8). Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să cunoască importanța diagnosticării precoce a ulceratiilor provocate de nicorandil și a întreruperii rapide a tratamentului cu nicorandil, în cazul apariției unor astfel de ulceratii. Pe baza informațiilor disponibile, intervalul de timp dintre începerea utilizării nicorandilului și debutul ulceratiei variază de la scurt timp după inițierea tratamentului cu nicorandil până la câțiva ani de la începerea utilizării nicorandilului.

La administrarea nicorandilului, au fost raportate hemoragii gastro-intestinale secundare ulceratiilor gastro-intestinale. Pacienții care utilizează concomitent acid acetilsalicilic sau AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) prezintă un risc crescut de apariție a unor complicații severe, cum sunt hemoragiile gastro-intestinale. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se ia în considerare utilizarea concomitentă a acidului acetilsalicilic sau AINS cu nicorandilul (vezi pct. 4.5).

Dacă sunt în stadiu avansat, ulceratiile pot evolua către formarea de perforații, fistule sau abcese. Pacienții cu diverticulită pot prezenta un risc deosebit pentru formarea de fistule sau apariția de perforații intestinale în timpul tratamentului cu nicorandil.

În contextul utilizării concomitente de nicorandil și corticosteroizi, a fost raportată apariția de perforații gastro-intestinale. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se ia în considerare utilizarea concomitentă de corticosteroizi.

- Ulceratii oculare

La administrarea nicorandilului, au fost raportate foarte rar conjunctivită, ulceratii conjunctivale și corneene. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele acestora și supravegheați cu atenție pentru apariția ulceratiilor corneene. Dacă apare(apar) o ulceratie(ulceratii), trebuie întreruptă administrarea nicorandilului (vezi pct. 4.8).

Scăderea tensiunii arteriale

Se recomandă prudență în cazul utilizării nicorandilului în asociere cu alte medicamente care au efect de scădere a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Insuficiență cardiacă

Din cauza absenței datelor, se recomandă prudență în cazul utilizării nicorandilului la pacienți cu insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA.

Hiperkaliemie

La administrarea nicorandilului, a fost raportată foarte rar apariția hiperkaliemiei severe. Nicorandilul trebuie utilizat cu prudență în cazul asocierii cu alte medicamente care pot crește valorile potasiului, în special la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Desicant

Comprimatele sunt sensibile la umezeală; prin urmare, pacienții trebuie informați să țină comprimatele în blister până în momentul administrării. În afară de comprimatele cu nicorandil, fiecare blister conține comprimate fără substanță activă, cu gel de silicat, care au rol de desicant și care sunt situate într-un segment separat al blisterului, marcat în mod corespunzător. Pacienții trebuie sfătuiți să nu își administreze aceste comprimate. Cu toate că administrarea accidentală a acestui desicant nu este în general dăunătoare, poate modifica schema de administrare a comprimatelor active.

Copii și adolescenți

<Numele inventat> nu este recomandat la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea sa nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Deficit de G6PD

<Numele inventat> trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază. Nicorandilul acționează, în parte, prin intermediul componentei de nitrat organic. Metabolizarea nitraților organici poate duce la formarea de nitriți, care pot declanșa methemoglobinemie la pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este contraindicată utilizarea concomitentă a nicorandilului și inhibitorilor fosfodiesterazei 5, de exemplu sildenafil, tadalafil, vardenafil, deoarece poate duce la o scădere gravă a tensiunii arteriale (efect sinergic).

Este contraindicată utilizarea concomitentă a unui stimulator al guanilat ciclazei solubile (cum este riociguatul), deoarece poate duce la o scădere gravă a tensiunii arteriale.

Este posibil ca dozele terapeutice de nicorandil să scadă tensiunea arterială.

În cazul în care nicorandilul este utilizat concomitent cu medicamente antihipertensive sau cu alte medicamente care au efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu vasodilatatoare, antidepressive triciclice, alcool etilic), poate fi accentuat efectul de scădere a tensiunii arteriale.

Dapoxetina trebuie prescrisă cu prudență la pacienți tratați cu nicorandil, din cauza posibilei apariții a hipotensiunii arteriale ortostatice.

În contextul utilizării concomitente a nicorandilului și corticosteroizilor, a fost raportată apariția perforației gastro-intestinale. Se recomandă prudență atunci când se ia în considerare utilizarea concomitentă.

La pacienții tratați concomitent cu AINS, inclusiv cu acid acetilsalicilic, atât în doze pentru profilaxia cardiovasculară, cât și în doze antiinflamatorii, există un risc crescut de complicații severe, cum sunt ulcerările, perforațiile și hemoragiile gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Se recomandă prudență atunci când nicorandilul se administrează concomitent cu alte medicamente care pot crește valorile potasiului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Metabolizarea nicorandilului nu este influențată în mod semnificativ de cimetidină (un inhibitor al citocromului P - CYP) sau de rifampicină (un inductor al izoenzimei CYP3A4). Nicorandilul nu influențează farmacodinamica acenocumarolului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea nicorandilului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea <Numele inventat> în timpul sarcinii.

Alăptarea

Studiile la animale au evidențiat că nicorandilul se excretă în cantități mici în laptele matern. La om, nu se cunoaște dacă nicorandilul se excretă în lapte; prin urmare, administrarea <Numele inventat> nu este recomandată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Datele privind fertilitatea sunt insuficiente pentru a estima riscul pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

<Numele inventat> are influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Într-adevăr, similar altor medicamente vasodilatatoare, reacțiile adverse de scădere a tensiunii arteriale, precum și amețelile și senzația de slăbiciune provocate de nicorandil pot reduce capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Aceste reacții adverse pot fi accentuate în cazul asocierii cu alcoolul etilic sau cu alte medicamente care au efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu medicamente vasodilatatoare, antidepressive triciclice) (vezi pct. 4.5). Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje în cazul apariției acestor simptome.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacția adversă raportată cel mai frecvent în studiile clinice este cefaleea, care a apărut la mai mult de 30% din pacienți, în special în primele zile de tratament și este răspunzătoare pentru cele mai multe ieșiri din studiu.

Creșterea treptată, progresivă, a dozei poate să reducă frecvența de apariție a cefaleei (vezi pct. 4.2).

În plus, în timpul supravegherii după punerea pe piață a nicorandilului, au fost raportate reacții adverse grave, inclusiv ulceratii și complicații ale acestora (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la administrarea nicorandilului sunt rezumate în tabelul următor, conform clasificării pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție					Hiperkaliemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli				

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare					Ulcerații corneene, ulcerații conjunctivale, conjunctivită (vezi pct. 4.4)	Diplopie
Tulburări cardiace		Creștere a frecvenței cardiace				
Tulburări vasculare		Vasodilatație cutanată cu hiperemie	Scădere a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4)			
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături, greață		Ulcerații gastro-intestinale (stomatită, aftoză, ulcerații bucale, ulcerații linguale, ulcer al intestinului subțire, ulcer al intestinului gros, ulcer anal) (vezi mai jos și pct. 4.4)		Hemoragii gastro-intestinale (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare					Tulburări hepatice, cum sunt hepatita, colestaza sau icterul	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Erupții cutanate tranzitorii, prurit	Angioedem, ulcerații cutanate și mucoase (în special ulcerații perianale, genitale și parastomale) (vezi pct. 4.4)	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Mialgii		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Senzație de slăbiciune				

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Ulceratii gastro-intestinale

Au fost raportate complicații ale ulceratiilor gastro-intestinale, cum sunt perforații, fistule sau abcese, care duc uneori la hemoragie gastro-intestinală și scădere în greutate (vezi pct. 4.4).

Informații suplimentare

În plus, în studiul clinic IONA (*Impact of Nicorandil in Angina*), în care nicorandilul a fost adăugat la terapia standard la pacienții cu angină stabilă și cu risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare, au fost raportate cu diferite frecvențe următoarele reacții adverse (vezi pct. 5.1).

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragii rectale	Ulceratii bucale	Dureri abdominale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Angioedem	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgii	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

În cazul unui supradozaj acut, cea mai probabilă simptomatologie poate fi vasodilatația periferică cu scăderea pronunțată a tensiunii arteriale și tahicardie reflexă.

Abordare terapeutică

Se recomandă monitorizarea funcției cardiace și instituirea unor măsuri generale de susținere. Dacă acestea nu au efect, se recomandă creșterea volumului plasmatic circulant prin substituție lichidiană. În situații care pun în pericol viața, trebuie luată în considerare administrarea de vasopresoare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte vasodilatatoare utilizate în afecțiuni cardiace, codul ATC: C01DX16

Mecanism de acțiune

Nicorandilul, un ester al nicotinamidei, este un medicament vasodilatator cu un mecanism de acțiune dublu, care produce relaxarea musculaturii netede tonice vasculare atât în sistemul venos, cât și în cel arterial.

Acesta are un efect de deschidere a canalelor de potasiu. Această activare a canalelor de potasiu produce hiperpolarizarea membranei celulare vasculare, cu un efect de relaxare a musculaturii arteriale, determinând astfel dilatarea arterială și scăderea postsarcinii. În plus, activarea canalelor de potasiu determină efecte cardioprotectoare, care mimează precondiționarea ischemică.

De asemenea, datorită componentei nitrat, nicorandilul relaxează musculatura netedă vasculară, în special din sistemul venos, prin creșterea concentrației intracelulare a guanozin monofosfatului ciclic

(GMPc). Acest lucru duce la creșterea acumulării sângelui în vasele de capacitanță, cu scăderea presarcinii.

Efecte farmacodinamice

S-a evidențiat faptul că nicorandilul exercită un efect direct asupra arterelor coronariene, atât asupra segmentelor normale, cât și a celor stenozate, fără să determine apariția unui fenomen de furt coronarian. Mai mult, reducerea presiunii telediastolice și a tensiunii parietale scade componenta extravasculară a rezistenței vasculare. În cele din urmă, aceasta duce la ameliorarea balanței dintre aportul și necesarul de oxigen la nivelul miocardului și îmbunătățirea fluxului sanguin în zonele post-stenotice ale miocardului.

Mai mult, nicorandilul a demonstrat o acțiune spasmolitică, atât în studiile *in vitro*, cât și în cele *in vivo*, și ameliorează spasmul coronarian provocat de metacolină sau noradrenalină. Nicorandilul nu are un efect direct asupra contractilității miocardului.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul IONA a fost un studiu randomizat, dublu orb, placebo-controlat, efectuat la 5126 pacienți cu vârsta peste 45 ani, cu angină pectorală cronică stabilă, la care s-au administrat terapii standard antianginoase și care prezentau un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare, definit prin oricare dintre următoarele: 1) infarct miocardic în antecedente sau 2) intervenție de by-pass coronarian sau 3) boală arterială coronariană diagnosticată angiografic sau test de efort pozitiv în ultimii doi ani, împreună cu oricare dintre următoarele: hipertrofie ventriculară stângă evidențiată pe ECG, fracție de ejeție a ventriculului stâng $\leq 45\%$ sau o dimensiune telediastolică > 55 mm, vârstă ≥ 65 de ani, diabet zaharat, hipertensiune arterială, boală vasculară periferică sau boală cerebrovasculară. Pacienții au fost excluși din studiu în cazul în care urmau tratament cu sulfoniluree, deoarece s-a considerat că acești pacienți nu pot avea beneficii; (derivații de sulfoniluree pot închide canalele de potasiu și astfel pot antagoniza unele dintre efectele nicorandilului). Perioada de urmărire din studiu în vederea efectuării analizei criteriilor finale de evaluare a fost cuprinsă între 12 și 36 de luni, cu o medie de 1,6 ani.

Criteriul final principal compus (deces cauzat de boală coronariană (BC), infarct miocardic non-letal sau spitalizare neprogramată pentru durere toracică de origine cardiacă) a fost atins la 337 (13,1%) dintre pacienții tratați cu nicorandil administrat în doză de 20 mg, de două ori pe zi, comparativ cu 389 (15,5%) dintre pacienții la care s-a administrat placebo (risc relativ 0,83; interval de încredere (ÎI) 95% cuprins între 0,72 și 0,97; $p=0,014$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica nicorandilului este liniară pentru doze cuprinse între 5 mg și 40 mg.

Absorbție

După administrarea pe cale orală, nicorandilul se absoarbe rapid și complet din tractul gastro-intestinal, independent de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 75%. Nu există un efect semnificativ de prim pasaj hepatic. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) sunt atinse după aproximativ 30-60 de minute. Concentrația plasmatică (și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC)) evidențiază o relație de proporționalitate liniară cu doza.

Concentrațiile la starea de echilibru se ating rapid (în decurs de 4-5 zile) după administrarea orală de doze repetate (administrare de două ori pe zi). La starea de echilibru, raportul acumulării (pe baza ASC) este de aproximativ 2 în cazul comprimatului de 20 mg, administrat de două ori pe zi, și de aproximativ 1,7 în cazul comprimatului de 10 mg, administrat de două ori pe zi.

Distribuție

Distribuția medicamentului în organism se menține constantă, indiferent de doză, în intervalul terapeutic.

Volumul de distribuție a nicorandilului după administrarea intravenoasă (i.v.) este de 1,04 l/kg corp. La om, nicorandilul se leagă numai în proporție mică de proteinele plasmatice (forma legată fiind estimată la aproximativ 25%).

Metabolizare

Nicorandilul este metabolizat, în principal, hepatic, prin denitrare, la mai mulți compuși fără activitate cardiovasculară. În plasmă, nicorandilul nemodificat a corespuns la 45,5% din ASC a radioactivității, iar metabolitul alcool, N-(2-hidroxietyl)-nicotinamida, la 40,5%. Ceilalți metaboliți au corespuns diferenței de 20%, rămasă din ASC a radioactivității.

Nicorandilul este eliminat, în principal, în urină, sub formă de metaboliți, având în vedere că forma nemodificată se găsește în urină în proporție de mai puțin de 1% din doza administrată la om (0-48 ore). N-(2-hidroxietyl)-nicotinamida este metabolitul în cantitatea cea mai mare (aproximativ 8,9% din doza administrată într-un interval de 48 de ore), urmat de acidul nicotinic (5,7%), nicotinamida (1,34%), N-metil-nicotinamida (0,61%) și acidul nicotinic (0,40%). Acești metaboliți au reprezentat calea principală de metabolizare a nicorandilului.

Eliminare

Scăderea concentrațiilor plasmatică se produce în două faze:

- o fază rapidă, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ o oră, care reprezintă 96% din expunerea plasmatică;
- o fază de eliminare lentă, care are loc după aproximativ 12 ore de la administrarea orală a unei doze de 20 mg, de două ori pe zi.

După administrarea intravenoasă a 4-5 mg (perfuzie de 5 minute), clearance-ul total din organism a fost de aproximativ 40-55 l/oră.

Nicorandilul și metaboliții acestuia se elimină, în principal, pe cale renală, excreția în materiile fecale fiind foarte mică.

Grupe speciale de pacienți

La grupele de pacienți cu risc, cum sunt vârstnicii, pacienții cu afecțiuni hepatice și pacienții cu insuficiență renală cronică, nu au fost evidențiate modificări semnificative din punct de vedere clinic ale profilului farmacocinetic al nicorandilului.

Interacțiuni farmacocinetice

Metabolizarea nicorandilului pare să nu fie influențată în mod semnificativ de cimetidină sau rifampicină, respectiv de un inhibitor și un inductor al oxidazelor microzomale hepatice cu funcție mixtă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Afectarea fertilității

Studiile privind fertilitatea nu au evidențiat niciun efect asupra capacității de procreare în cazul șobolanilor masculi sau femele, însă la administrarea de doze mari a fost observată o reducere a numărului fetușilor vii și a locusurilor de implantare. În studiile privind toxicitatea după doze repetate, au fost evidențiate modificări histopatologice la nivelul testiculelor (reducerea numărului de spermatogonii). Studii investigaționale suplimentare privind toxicitatea testiculară au evidențiat diminuarea fluxului sanguin la nivelul testiculului și scăderea concentrației sanguine de testosteron. Aceste rezultate sugerează că toxicitatea testiculară a nicorandilului este legată de reducerea de durată a fluxului sanguin, provocată de scăderea debitului cardiac. După încetarea tratamentului, recuperarea după toxicitatea testiculară provocată de nicorandil a fost observată după 4 săptămâni, ceea ce arată că modificările constatate sunt reversibile.

Embriotoxicitatea și toxicitatea perinatală și postnatală

După administrarea de nicorandil marcat radioactiv la femelele gestante de șobolan, radioactivitatea a traversat placenta.

La șobolan și iepure, după expunerea la nicorandil în doze materne toxice, au fost observate efecte embriotoxice. Nu au fost evidențiate teratogenitate (la șobolan și iepure) sau dezvoltare fizică sau comportamentală anormală (șobolan) prepartum sau postpartum.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

[A se completa la nivel național]

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE pentru 10 mg și 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ikorel și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg comprimate
Dancor și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg comprimate
Ikorel și denumirile asociate (vezi Anexa I) 20 mg comprimate
Dancor și denumirile asociate (vezi Anexa I) 20 mg comprimate
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]
nicorandil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține nicorandil 10 mg.
Fiecare comprimat conține nicorandil 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate
30 comprimate
60 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Fiecare blister conține un agent desicant.
Nu înghițiți agentul desicant.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Utilizați blisterul în decurs de 30 de zile de la deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

<Numele inventat> 10 mg [A se completa la nivel național]

<Numele inventat> 20 mg [A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister / 10 mg și 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ikorel și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg comprimate
Dancor și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg comprimate
Ikorel și denumirile asociate (vezi Anexa I) 20 mg comprimate
Dancor și denumirile asociate (vezi Anexa I) 20 mg comprimate
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

nicorandil

Administrare orală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

Utilizați blisterul în decurs de 30 de zile de la deschidere.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Nu înghițiți agentul desicant.

PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ikorel și denumirile asociate (vezi Anexa I) **10 mg comprimate**
Dancor și denumirile asociate (vezi Anexa I) **10 mg comprimate**
Ikorel și denumirile asociate (vezi Anexa I) **20 mg comprimate**
Dancor și denumirile asociate (vezi Anexa I) **20 mg comprimate**

[Vezi Anexa I - a se completa la nivel național]

nicorandil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este <Numele inventat> și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați <Numele inventat>
3. Cum să luați <Numele inventat>
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează <Numele inventat>
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este <Numele inventat> și pentru ce se utilizează

<Numele inventat> conține un medicament denumit nicorandil. Acesta aparține unui grup de medicamente denumit „activatori ai canalelor de potasiu“. Acționează prin creșterea fluxului de sânge prin vasele de sânge ale inimii. Îmbunătățește furnizarea de sânge și de oxigen la nivelul mușchiului inimii dumneavoastră și reduce efortul pe care aceasta îl depune.

<Numele inventat> se utilizează pentru prevenirea apariției sau atenuarea simptomelor bolii de inimă (anginei pectorale): durerea și senzația de gheară în piept. Acesta se utilizează la pacienți adulți care nu tolerează sau nu pot lua medicamente pentru inimă denumite blocante beta-adrenergice și/sau antagoniști de calciu.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați <Numele inventat>

Nu luați <Numele inventat>:

- dacă sunteți alergic la nicorandil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți tensiune arterială mică (hipotensiune arterială).
- dacă aveți probleme cu inima, cum sunt șocul cardiogen sau insuficiența ventriculară stângă, cu presiune de umplere scăzută sau decompensare cardiacă sau șoc.
- dacă luați medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile, cum sunt sildenafilul, tadalafilul, vardenafilul (inhibitori ai fosfodiesterazei) sau medicamente pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare, cum este riociguatul (stimulatori ai guanilat-ciclazei). Acest lucru poate să vă influențeze grav tensiunea arterială.
- dacă aveți un volum sanguin scăzut.

- dacă aveți o acumulare de lichid în plămâni (edem pulmonar).

Atenționări și precauții

Înainte să luați <Numele inventat>, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Încetați imediat administrarea nicorandilului și adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar oricare dintre următoarele:

- Nicorandilul poate provoca leziuni la nivelul tractului dumneavoastră gastro-intestinal, cum sunt ulcerele. Acestea pot duce la apariția unor probleme, cum sunt sângerările, apariția de fistule, găuri, abcese, în special dacă aveți diverticulită (o afecțiune digestivă a intestinului gros).
- Dacă vi se înroșesc ochii, aveți mâncărime sau umflare la nivelul ochilor. Este posibil să aveți leziuni la nivelul ochilor. Oprți administrarea de <Numele inventat>și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Aceste reacții adverse pot apărea la începutul tratamentului sau mai târziu, pe parcursul acestuia. Singurul tratament posibil este încetarea administrării de nicorandil. Nu luați acid acetilsalicilic sau alte medicamente pentru tratarea inflamației (corticosteroidi).

Înainte să luați <Numele inventat>, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă aveți tensiune arterială mică.
- Dacă aveți valori mici ale potasiului în sânge și medicul dumneavoastră v-a prescris suplimente de potasiu, sau dacă aveți insuficiență renală sau luați alte medicamente care pot crește valorile potasiului.
- Dacă aveți probleme cu inima, cum este insuficiența cardiacă.
- Dacă aveți deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază.

Copii și adolescenți

- <Numele inventat> nu este recomandat la copii și adolescenți.

<Numele inventat> împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, deoarece <Numele inventat> poate afecta modul în care acționează anumite alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează <Numele inventat>.

Nu luați acest medicament și adresați-vă medicului dumneavoastră dacă luați următoarele:

- Medicamente pentru tratarea impotenței, cum sunt sildenafilul, tadalafilul sau vardenafilul.
- Medicamente pentru tratarea hipertensiunii pulmonare, cum este riociguatul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele:

- Medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari.
- Medicamente care produc dilatația vaselor de sânge.
- Medicamente care cresc valorile potasiului în sânge.
- Dapoxetină, un medicament pentru tratarea ejaculării precoce.
- Medicamente pentru tratarea inflamației (corticosteroidi, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, cum este ibuprofenul).
- Medicamente pentru tratarea depresiei.
- Acid acetilsalicilic.

<Numele inventat> împreună cu alcool

Nicorandilul poate să vă scadă tensiunea arterială. În cazul în care consumați alcool etilic în timpul tratamentului cu <Numele inventat>, tensiunea dumneavoastră arterială poate să scadă și mai mult.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Trebuie să evitați să luați acest medicament în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă nicorandilul trece în lapte, la om. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

<Numele inventat> poate provoca amețeli sau senzație de slăbiciune. În cazul apariției acestora, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

3. Cum să luați <Numele inventat>

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este:

- Doza inițială uzuală este de 10 mg, administrată de două ori pe zi.
- În cazul în care aveți o predispoziție deosebită la apariția durerii de cap, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză mai mică, de 5 mg, administrată de două ori pe zi, pentru primele câteva zile (2 până la 7 zile).
- Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă crească doza până la 20 mg, administrată de două ori pe zi, în funcție de necesitățile dumneavoastră, răspunsul la tratament și toleranță.

De preferință, luați o doză dimineața și una seara.

Înghițiți comprimatul (administrare orală).

Nu scoateți comprimatul din blister și nu separați comprimatul de blister până în momentul utilizării.

Comprimatul de 10 mg poate fi divizat în doze egale.

În cazul comprimatului de 20 mg, linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului în cazul în care vă este greu să îl înghițiți întreg.

Nu înghițiți agentul desicant. Acesta este comprimatul mai mare, aflat la capătul fiecărui blister. Este inclus în ambalaj pentru a proteja <Numele inventat> de umezeală. Pe blister, se indică în mod clar care este comprimatul cu agent desicant. Comprimatele cu agent desicant nu ar trebui să vă facă rău dacă înghițiți accidental unul dintre acestea, însă trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult <Numele inventat> decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie sau dacă un copil a înghițit unul din comprimatele dumneavoastră, adresați-vă imediat unui medic sau mergeți la departamentul de primiri urgențe al unui spital. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului. Este posibil să simțiți efecte ale scăderii tensiunii arteriale, cum sunt amețeli, senzație de slăbiciune. De asemenea, este posibil să simțiți că inima vă bate neregulat sau mai repede.

Dacă uitați să luați <Numele inventat>

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți, cu excepția cazului în care momentul administrării următoarei doze este foarte aproape.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă apar oricare dintre următoarele:

Nicorandilul poate provoca leziuni la nivelul tractului gastro-intestinal, cum sunt ulcerații la nivelul gurii, limbii, stomacului, intestinului (subțire și gros), rectului. Acestea pot duce la apariția unor probleme, cum sunt sângerări (prezența sângelui în scaun sau în vărsături), fistule (cale de trecere anormală, sub formă de tub, între o cavitate internă și alta sau piele), găuri, abcese, scădere în greutate. Ulcerațiile pot apărea și cu alte localizări, cum sunt: pe piele, la nivelul tractul genital și nărilor sau în jurul unui anus contra naturii (la persoanele cu un orificiu artificial pentru eliminarea materiilor fecale, cum este colostoma sau ileostoma).

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere de cap - aceasta apare, mai ales, în primele câteva zile de tratament. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă crească progresiv doza pentru a scădea frecvența de apariție a durerii de cap.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Amețeli
- Bătăi ale inimii foarte rapide, neregulate sau puternice (palpitații)
- Înroșire trecătoare a pielii
- Senzație de rău (greață)
- Stare de rău (vărsături)
- Senzație de slăbiciune.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Tensiune arterială mică.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Erupții trecătoare pe piele
- Mâncărime
- Dureri ale mușchilor, care nu sunt provocate de exercițiile fizice (mialgie).

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- Valori crescute ale potasiului în sânge (hiperkaliemie)
- Înroșire, mâncărime, umflare sau lăcrimare la nivelul ochilor (conjunctivită)
- Leziuni la nivelul ochilor
- Leziuni corneene
- Îngălbenirea pielii și a ochilor, scaune deschise la culoare, urină închisă la culoare - acestea pot fi semne ale unor probleme cu ficatul.
- Umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, care pot provoca dificultăți la înghițire sau la respirație
- Dureri de stomac.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Vedere dublă (diplopie).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează <Numele inventat>

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP“. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

[A se completa la nivel național]

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa I - a se completa la nivel național]

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

[Vezi Anexa I - a se completa la nivel național]

Acest prospect a fost revizuit în .

[A se completa la nivel național]

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul {SM/Agenție}.