

### **Príloha III**

#### **Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa**

Poznámka:

Tento súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú výsledkom arbitrážneho konania, na ktoré sa vzťahuje toto rozhodnutie Komisie.

Táto písomná informácia pre používateľa môže byť neskôr aktualizovaná príslušnými orgánmi členských štátov, v spolupráci s referenčným členským štátom, podľa potreby, v súlade s postupmi uvedenými v článku 4, odstavca III, smernice 2001/83/EC.

## **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Ikorel a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 10 mg tablety  
Dancor a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 10 mg tablety  
Ikorel a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 20 mg tablety  
Dancor a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 20 mg tablety  
[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

[Má byť vyplnené národne]

## 3. LIEKOVÁ FORMA

[Má byť vyplnené národne]

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

<Vymyslený názov> je indikovaný u dospelých na symptomatickú liečbu pacientov so stabilnou angínou pectoris, ktorí nie sú adekvátne kontrolovaní alebo sú kontraindikovaní alebo netolerujú antianginóznou liečbu prvej línie (ako sú betablokátory a/alebo antagonisty vápnika).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Zvyčajný terapeutický rozsah je od 10 mg do 20 mg dvakrát denne. Zvyčajná počiatočná dávka je 10 mg dvakrát denne, pokiaľ možno ráno a večer. Odporúča sa titrovať dávku smerom nahor v súlade s pacientovými potrebami, odpoveďou a toleranciou, ak je to potrebné, až na 40 mg dvakrát denne. Nižšia počiatočná dávka, 5 mg dvakrát denne, môže byť použitá najmä u pacientov, ktorí sú náchylní na bolesť hlavy.

#### *Starší pacienti*

Neexistujú osobitné požiadavky pre dávky u starších pacientov ale, tak ako u všetkých liekov, odporúča sa použitie najnižšej účinnej dávky.

#### *Pacienti s nedostatočnou funkciou pečene a/alebo obličiek*

Neexistujú osobitné požiadavky pre dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek.

#### *Pediatrická populácia*

<Vymyslený názov> sa neodporúča u pediatrických pacientov, keďže bezpečnosť a účinnosť v tejto skupine pacientov nebola stanovená.

#### Spôsob podávania

<Vymyslený názov> sa podáva perorálne.  
Tablety sa majú ráno a večer prehltnúť celé a zapíť tekutinou.  
Užívanie nezávisí od príjmu potravy.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na nikorandil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Pacienti so šokom (vrátane kardiogénneho šoku), závažnou hypotenziou alebo poruchou funkcie ľavej komory srdca s nízkym tlakom plnenia alebo so srdcovou dekompenzáciou
- Použitie inhibítorov fosfodiesterázy 5, pretože to môže viesť k závažnému poklesu krvného tlaku (pozri časť 4.5)
- Použitie rozpustného stimulátora (stimulátorov) guanylátcyklázy (ako napr. riociguát), pretože to môže viesť k závažnému poklesu krvného tlaku (pozri časť 4.5)
- Hypovolémia
- Akútny pulmonárny edém

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Ulcerácie

V spojení s nikorandilom boli hlásené gastrointestinálne ulcerácie, kožné a sliznicové ulcerácie (pozri časť 4.8).

#### - *Gastrointestinálne ulcerácie*

Nikorandilom indukované ulcerácie sa môžu vyskytovať u jedného pacienta na rôznych miestach. Nereagujú na liečbu a väčšinou zareagujú iba na ukončenie liečby nikorandilom. Ak sa objaví ulcerácia(e), nikorandil sa má natrvalo vysadiť (pozri časť 4.8). Zdravotnícki pracovníci si majú byť vedomí dôležitosti včasného diagnostikovania nikorandilom indukovaných ulcerácií a, v prípade objavenia sa takýchto ulcerácií, rýchleho ukončenia liečby nikorandilom. Na základe dostupných informácií, čas medzi začatím užívania nikorandilu a vznikom ulcerácie sa pohybuje v rozmedzí od času krátko po začatí liečby nikorandilom až do niekoľkých rokov od začatia liečby nikorandilom.

V súvislosti s nikorandilom bola hlásená gastrointestinálna hemorágia, sekundárna ku gastrointestinálnej ulcerácii. Pacienti, ktorí súčasne užívajú kyselinu acetylsalicylovú alebo NSAIDs (Non Steroid Anti Inflammatory Drugs, nesteroidné protizápalové antiflogistiká) majú zvýšené riziko závažných komplikácií, ako napr. gastrointestinálna hemorágia. Preto sa pri uvažovaní o súčasnom užívaní kyseliny acetylsalicylovej alebo NSAIDs s nikorandilom odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5).

Ak zvrhodovanie pokračuje, môže vzniknúť perforácia, fistula alebo sa vytvorí absces. Pre pacientov s divertikulárnym ochorením predstavuje tvorba fistúl alebo perforácia čreva počas liečby nikorandilom osobitné riziko.

V súvislosti so súčasným užívaním nikorandilu a kortikosteroidov boli hlásené gastrointestinálne perforácie. Preto sa pri uvažovaní o súčasnom užívaní kortikosteroidov odporúča opatrnosť.

#### - *Ulcerácie oka*

V spojení s nikorandilom boli hlásené veľmi zriedkavé konjunktivitídy, konjunktiválny vred a vred na rohovke. Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch a dôkladne monitorovaní na zvrhodovanie rohovky. Ak sa objaví ulcerácia(e), nikorandil sa má vysadiť (pozri časť 4.8).

#### Pokles krvného tlaku

Pri používaní nikorandilu v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi krvný tlak (pozri časť 4.5 a 4.8), sa odporúča opatrnosť.

#### Zlyhanie srdca

Vzhľadom na nedostatok údajov, pri použití nikorandilu u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy III alebo IV podľa NYHA, sa odporúča opatrnosť.

#### Hyperkalémia

V súvislosti s nikorandilom bola závažná hyperkalémia hlásená veľmi zriedkavo. Nikorandil sa má v kombinácii s inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka, používať s opatnosťou, najmä u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Desikanty

Tablety sú citlivé na vlhkosť; a preto majú byť pacienti poučení, aby uchovávali tablety v blistri až kým ich neužijú. Každý blister obsahuje, okrem tabliet nikorandilu, v osobitnej časti blistra aj tablety silikagélového absorbéra vlhkosti, ktoré sú podľa toho označené, a neobsahujú liečivo. Pacienti majú byť upozornení, aby tieto tablety neužívali. Hoci náhodné užitie tohto vysušadla je zvyčajne neškodné, môže zmeniť plánované užívanie tabliet s obsahom liečiva.

#### Pediatrická populácia

<Vymyslený názov> sa neodporúča u pediatrických pacientov, pretože jeho bezpečnosť a účinnosť nebola v tejto skupine pacientov stanovená.

#### Nedostatok G6PD

<Vymyslený názov> sa má u pacientov s nedostatkom glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy používať s opatnosťou. Nikorandil účinkuje prostredníctvom organickej dusičnanej zložky. Metabolizmus organických dusičnanov môže viesť k tvorbe dusitanov, ktoré môžu u pacientov s nedostatkom glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy spustiť methemoglobinémiu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné používanie nikorandilu a inhibítorov fosfodiesterázy 5, napr. sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu je kontraindikované, pretože to môže viesť k závažnému poklesu krvného tlaku (synergický účinok).

Súčasné používanie stimulátora guanylátcyklázy (ako napr. riociguát) je kontraindikované, pretože to môže viesť k závažnému poklesu krvného tlaku.

Terapeutické dávky nikorandilu môžu znižovať krvný tlak.

Ak sa nikorandil používa súčasne s antihypertenzívami alebo inými liekmi znižujúcimi krvný tlak (napr. vazodilatátory, tricyklické antidepresíva, alkohol), účinok zníženia krvného tlaku môže byť zvýšený.

Vzhľadom na možnú zníženú ortostatickú toleranciu sa má dapoxetín predpisovať s opatnosťou pacientom užívajúcim nikorandil.

V súvislosti so súčasným používaním nikorandilu a kortikosteroidov bola hlásená gastrointestinálna perforácia. Pri uvažovaní o súčasnom užívaní sa odporúča opatnosť.

U pacientov súčasne užívajúcich NSAIDs, vrátane kyseliny acetylsalicylovej, ako na kardiovaskulárnu prevenciu tak aj s protizápalovým účinkom, existuje zvýšené riziko závažných komplikácií ako napr. gastrointestinálne ulcerácie, perforácie a hemorágia (pozri časť 4.4).

Pri používaní nikorandilu v kombinácii s inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka (pozri časti 4.4 a 4.8) sa odporúča opatnosť.

Metabolizmus nikorandilu nie je významne ovplyvnený cimetidínom (CYP inhibítor) ani rifampicínom (CYP3A4 induktor). Nikorandil neovplyvňuje farmakodynamiku acenokumarolu.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití nikorandilu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu <Vymyslený názov> počas gravidity.

#### Laktácia

Štúdie na zvieratách preukázali, že nikorandil sa v malom množstve vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa nikorandil vylučuje do ľudského mlieka, preto sa <Vymyslený názov> počas dojčenia neodporúča.

#### Fertilita

Údaje o plodnosti nie sú dostatočné na odhadnutie rizika pre ľudí (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

<Vymyslený názov> má vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V skutočnosti, tak ako pri iných vazodilatátoroch, účinok znižovania krvného tlaku ako aj závrat a pocit slabosti indukovaný nikorandilom môže znižovať schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Tento účinok môže zosilniť v spojení s alkoholom alebo inými liekmi znižujúcimi krvný tlak (napr. vazodilatátory, tricyklické antidepresíva) (pozri časť 4.5). Preto sa odporúča, aby pacienti nešoférovali ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich objavia tieto príznaky.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejším nežiaducim účinkom hláseným v klinických skúšaníach je bolesť hlavy objavujúca sa u viac ako 30% pacientov, najmä počas prvých dní liečby, a je zodpovedná za väčšinu odstúpení od štúdií. Postupná titrácia dávky môže znížiť frekvenciu výskytu týchto bolestí hlavy (pozri časť 4.2).

Okrem toho, počas post-marketingového sledovania nikorandilu boli hlásené závažné nežiaduce reakcie, vrátane ulcerácií a ich komplikácií (pozri časť 4.4).

#### Zoznam nežiaducich účinkov uvedený v tabuľke

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov hlásené pre nikorandil sú zhrnuté v nasledovnej tabuľke podľa jednotlivých orgánových tried (MedDRA) a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), Menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), Zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v klesajúcom poradí.

	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>					Hyperkalémia (pozri časť 4.4 a 4.5)	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy	Závrat				
<b>Poruchy oka</b>					Vred na rohovke, konjunktiválny vred, konjunktivitída (pozri časť 4.4)	Diplopia
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Zvýšenie srdcovej frekvencie				
<b>Poruchy ciev</b>		Kožná	Pokles			

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
		vazodilatácia so začervenaním	krvného tlaku (pozri časť 4.4)			
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		Vracanie, nauzea		Gastrointestinálne ulcerácie (stomatitída, aftóza, vred v ústach, vred na jazyku, vredy v tenkom čreve, vredy v hrubom čreve, análny vred) (pozri nižšie a časť 4.4)		Gastrointestinálna hemorágia (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>					Poruchy pečene ako napr. hepatitída, cholestáza alebo žltacka	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>				Vyrážka, svrbenie	Angioedém, Kožné a mukozálne ulcerácie (najmä perianálne ulcerácie, genitálne ulcerácie a parastomálne ulcerácie) (pozri časť 4.4)	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>				Myalgia		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Pocit slabosti				

#### Opis vybraných nežiaducich účinkov

##### *Gastrointestinálne ulcerácie*

Boli hlásené komplikácie gastrointestinálnych ulcerácií ako perforácia, fistula alebo tvorba abscesov niekedy vedúca ku gastrointestinálnej hemorágii a úbytku hmotnosti (pozri časť 4.4).

##### Doplňujúce informácie

Okrem toho, v IONA (Impact of Nicorandil in Angina) štúdiu, v ktorej bol ku štandardnej liečbe pacientov so stabilnou anginou a s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 5.1) navyše použitý nikorandil, boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky s rôznymi frekvenciami výskytu.

	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy gastrointestinálneho</b>	Rektálne krvácanie	Vredy v ústach	Abdominálna bolesť

<b>traktu</b>			
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Angioedém	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Myalgia	

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V\***.

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

V prípade akútneho predávkovania môžu byť príznakmi predávkovania periférna vazodilatácia s poklesom krvného tlaku a reflexívna tachykardia.

### Manažment

Odporúča sa monitorovanie funkcií srdca a všeobecné podporné merania. Ak nepostačujú, odporúča sa zvýšenie objemu cirkulujúcej plazmy náhradou tekutiny. V život ohrozujúcich situáciách sa musí zvážiť podanie vazopresorov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné vazodilatátory používané pri ochoreniach srdca, ATC kód: C01DX16

### Mechanizmus účinku

Nikorandil, ester nikotínamidu, je vazodilatátor s duálnym mechanizmom účinku, ktorý vedie k relaxácii hladkej svaloviny venózných aj arteriálnych ciev.

Riadi otvárací účinok draslíkových kanálov. Táto aktivácia draslíkových kanálov vyvoláva hyperpolarizáciu cievnych buniek s relaxačným účinkom na svalovinu artérií, čo vedie k arteriálnej dilatácii a redukcii afterloadu. Navyše, aktivácia draslíkových kanálov má za následok kardioprotektívne účinky napodobňujúce už existujúcu ischémiu srdca.

Vďaka dusičnanovej zložke, nikorandil uvoľňuje tiež hladké svaly ciev, najmä vo venóznom systéme, prostredníctvom zvýšenia intracelulárneho cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Toto vedie k zvýšenej kapacite ciev s poklesom predpätia (preload).

### Farmakodynamické účinky

Nikorandil preukázal priamy vplyv na koronárne artérie, ako na normálne, tak aj na stenotické segmenty, bez toho, aby to viedlo k „steal“ fenoménu. Navyše, zníženie koncového diastolického tlaku a cievneho tonusu znižuje mimocievnu zložku cievnej rezistencie. Napokon, toto vyúsťuje k zlepšeniu rovnováhy kyslíka v myokarde a zlepšeniu prietoku krvi v post-stenotickej oblasti myokardu.

Okrem toho, nikorandil preukázal spazmolytické pôsobenie v *in vitro* aj *in vivo* štúdiách a zvrátil koronárny spazmus indukovaný metacholínom alebo noradrenalínom.



Nikorandil nemá priamy vplyv na kontraktilitu srdcového svalu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

IONA štúdia bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia vykonaná na 5126 pacientoch starších ako 45 rokov s chronickou stabilnou anginou liečenou štandardnými anitanginálnymi liečebnými postupmi a s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod definovaných buď: 1.) predchádzajúcim infarktom myokardu alebo 2.) bypassom koronárnej artérie alebo 3.) ochorením koronárnej artérie potvrdeným angiografiou alebo pozitívnym záťažovým testom v predchádzajúcich dvoch rokoch, spolu s jedným z nasledovného: hypertrofia ľavej komory na EKG, znížená ejekčná frakcia ľavej komory  $\leq 45\%$  alebo koncový diastolický rozmer  $> 55$  mm, vek  $\geq 65$ , diabetes, hypertenzia, periférne vaskulárne ochorenie alebo cerebrovaskulárne ochorenie. Pacienti boli vylúčení z tejto štúdie, ak užívali sulfonylureu, pretože sa zdalo, že títo pacienti nemusia mať z liečby prospech (deriváty sulfonylmočoviny sú potenciálne schopné uzavrieť draslíkové kanály a môžu byť antagonistom niektorého účinku nikorandilu). Štúdia podrobne sa zaoberajúca analýzou cieľových ukazovateľov trvala od 12 do 36 mesiacov, priemerne 1,6 roka.

Zložený primárny cieľový ukazovateľ (smrť spôsobená koronárnym ochorením srdca (coronary heart disease, CHD), infarkt myokardu bez fatálnych následkov alebo neplánované prijatie do nemocnice pre kardiálnu bolesť na hrudníku) sa vyskytol u 337 pacientov (13,1 %) z pacientov liečených nikorandilom 20 mg dvakrát denne v porovnaní s 389 pacientmi (15,5 %) z pacientov dostávajúcich placebo (pomer rizík 0,83; 95 % interval spoľahlivosti (CI) 0,72 až 0,97;  $p=0,014$ ).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika nikorandilu je lineárna od 5 mg do 40 mg.

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa nikorandil absorbuje z gastrointestinálneho traktu rýchlo a úplne, nezávisle od príjmu jedla. Absolútna biologická dostupnosť je približne 75 %. Neexistuje významný účinok prvého prechodu (first pass) pečeneou.

Maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosahujú približne po 30 – 60 min. Plazmatická koncentrácia (a oblasť pod krivkou (AUC)) vykazuje priamo úmernú závislosť od dávky. Rovnovážny stav sa dosahuje rýchlo (v rámci 4 až 5 dní) počas opakovaného perorálneho podávania (dvakrát denne). V rovnovážnom stave je miera kumulácie (vychádzajúca z AUC) približne 2 pri užívaní 20 mg tabliet dvakrát denne a 1,7 pri 10 mg tabletkách užívaných dvakrát denne.

#### Distribúcia

Distribúcia lieku v celom organizme zostáva v rámci terapeutického rozsahu vyrovnaná, bez ohľadu na dávku.

Distribučný objem nikorandilu po intravenóznom (iv) dávkovaní je 1,04 l/kg telesnej hmotnosti. Nikorandil sa iba slabovo viaže na proteíny ľudskej plazmy (viazaná forma sa odhaduje na približne 25 %).

#### Biotransformácia

Nikorandil sa metabolizuje najmä v pečeni denitráciou na viaceré zložky bez kardiovaskulárnej aktivity. Nezmenený nikorandil v plazme predstavuje 45,5 % rádioaktívnej AUC a alkoholový metabolit, N-(2-hydroxyetyl)-nikotínamid, 40,5 %. Ostatné metabolity predstavujú zvyšných 20 % rádioaktívnej AUC.

Nikorandil je vylučovaný hlavne v moči vo forme metabolitov, vzhľadom na to, že pôvodnej zlúčeniny je v ľudskom moči (0 – 48 hodín) menej ako 1 % z podanej dávky. Najčastejším metabolitom (okolo 8,9 % podanej dávky počas 48 hodín) je N-(2-hydroxyetyl)-nikotínamid, ďalej nasleduje kyselina nikotínurová (5,7 %), nikotínamid (1,34 %), N-metyl-nikotínamid (0,61 %) a kyselina nikotínová (0,40 %). Tieto metabolity predstavujú hlavný spôsob transformácie nikorandilu.

### Eliminácia

Pokles plazmatických koncentrácií prebieha v dvoch fázach:

- rýchla fáza, s polčasom približne 1 hodina, predstavujúca 96 % plazmatickej expozície;
- pomalá eliminačná fáza, vyskytujúca sa približne 12 hodín po perorálnom užívaní 20 mg dávky dvakrát denne.

Po podaní 4 – 5 mg intravenózne (5 min infúzia) bol celkový telesný klírens približne 40 – 55 l/hodinu.

Nikorandil a jeho metabolity sú vylučované hlavne močovou cestou, fekálne exkrécie sú veľmi nízke.

### Osobitné skupiny pacientov

Žiadne klinicky významné zmeny farmakokinetického profilu nikorandilu v rizikovej populácii ako napr. u starších ľudí, pacientov s ochorením pečene či u pacientov s chronickým obličkovým zlyhaním nie sú dokázané.

### Farmakokinetické interakcie

Zdá sa, že metabolizmus nikorandilu nie je významne modifikovaný cimetidínom alebo rifampicínom, resp. inhibítorom alebo induktorom pečeneých mikrozomálnych oxidáz so zmiešanou funkciou.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti.**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

### *Porucha plodnosti*

Štúdie fertility neodhalili žiaden vplyv na schopnosť párenia samcov ani samíc potkanov ale pri vysokých dávkach boli zaznamenané poklesy v počte živých plodov a implantačných miest. V štúdiách toxicity s opakovanou dávkou boli zistené histopatologické zmeny semenníkov (zmenšené spermatogénne bunky). Doplnujúce investigatívne štúdie testikulárnej toxicity odhalili znížený prietok krvi v semenníkoch a znížené hladiny testosterónu v krvi. Tieto výsledky naznačujú, že testikulárna toxicita spôsobená nikorandilom súvisí s pretrvávajúcim poklesom prietoku krvi zapríčineným zmenšením srdcového výdaja. Zotavenie sa z nikorandilom indukovanej testikulárnej toxicity bolo pozorované po 4 týždňoch od ukončenia liečby, čo naznačuje, že pozorované zmeny sú reverzibilné.

### *Embryotoxicita a perinatálna a postnatálna toxicita*

Po podaní rádioaktívne označeného nikorandilu brezivým samiciam potkanov, prestupovala rádioaktivita placentou.

Po vystavení nikorandilu v dávkach, ktoré boli pre matky (samice) toxické, bola pozorovaná embryotoxicita u potkanov a králikov. Nebol zistený žiaden dôkaz teratogenicity (potkan a králik) ani abnormálneho prenatálneho či postnatálneho fyzického vývoja alebo správania (potkan).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

[Má byť vyplnené národne]

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

[Má byť vyplnené národne]

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

[Má byť vyplnené národne]

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

[Má byť vyplnené národne]

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL pre 10 mg a 20 mg

### 1. NÁZOV LIEKU

Ikorel a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 10 mg tablety  
Dancor a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 10 mg tablety  
Ikorel a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 20 mg tablety  
Dancor a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 20 mg tablety  
[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

nikorandil

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 10 mg nikorandilu.  
Každá tableta obsahuje 20 mg nikorandilu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

[Má byť vyplnené národne]

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety  
30 tabliet  
60 tabliet

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Každý pretlačovací pás obsahuje vysušovadlo.  
Vysušovadlo neprehĺtajte.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Všetky tablety z otvoreného pásika užite do 30 dní po otvorení.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

[Má byť vyplnené národne]

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

[Má byť vyplnené národne]

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Č. šarže:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

[Má byť vyplnené národne]

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

<Vymyslený názov> 10 mg [Má byť vyplnené národne]

<Vymyslený názov> 20 mg [Má byť vyplnené národne]

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Blistrový pás/10 mg a 20 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ikorel a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 10 mg tablety  
Dancor a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 10 mg tablety  
Ikorel a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 20 mg tablety  
Dancor a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 20 mg tablety  
[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

nikorandil

Perorálne použitie

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Všetky tablety z otvoreného pásika užite do 30 dní po otvorení.

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Č. šarže:

**5. INÉ**

Vysušovadlo neprehltajte.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **Písomná informácia pre používateľa**

**Ikorel a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 10 mg tablety**  
**Dancor a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 10 mg tablety**  
**Ikorel a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 20 mg tablety**  
**Dancor a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 20 mg tablety**

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

nikorandil

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je <Vymyslený názov> a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete <Vymyslený názov>
3. Ako užívať <Vymyslený názov>
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať <Vymyslený názov>
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je <Vymyslený názov> a na čo sa používa**

<Vymyslený názov> obsahuje liečivo nikorandil. To patrí do skupiny liečiv, ktoré sa nazývajú „aktivátory draslíkových kanálov“. Účinkuje tak, že zvyšuje prietok krvi krvnými cievami srdca. To zvyšuje prísun krvi a kyslíka do srdcového svalu a znižuje jeho záťaž.

<Vymyslený názov> sa používa na prevenciu a zmiernenie bolesti, príznakov záťaže (angina pectoris) ochorenia vášho srdca. Používa sa u dospelých pacientov, ktorí netolerujú alebo nemôžu užívať lieky na srdce nazývané betablokátory a/alebo antagonisty vápnika.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete <Vymyslený názov>**

**Neužívajte <Vymyslený názov>**

- ak ste alergický na nikorandil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte nízky krvný tlak (hypotenzia).
- ak máte problémy so srdcom ako napr. kardiogénny šok alebo zlyhanie ľavej komory s nízkym tlakom plnenia alebo dekompenzáciu srdca alebo šok.

- ak užívate lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie ako napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil (inhibítory fosfodiesterázy) alebo lieky na liečbu pľúcnej hypertenzie ako napr. riociguát (stimulátory guanylátcyklázy). To môže závažne ovplyvniť váš krvný tlak.
- ak máte nízky objem krvi.
- ak sa vám hromadí tekutina v pľúcach (pulmonárny edém).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať <Vymyslený názov>, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Ihneď prestaňte užívať nikorandil a povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov:

- nikorandil môže spôsobiť poškodenia tráviaceho traktu ako je tvorba vredov. To môže spôsobiť problémy ako je krvácanie, vznik fistuly (abnormálny kanálik vedúci z jednej telovej dutiny do druhej alebo na pokožku), perforácií, vredov, najmä ak máte divertikulárnu chorobu (okolnosti trávenia ovplyvňujúce hrubé črevo).
- Ak vám sčervenejú oči, svrbia vás alebo sú opuchnuté. Ak máte problémy s očami, prestaňte užívať <Vymyslený názov> a okamžite kontaktujte vášho lekára.

Tieto vedľajšie účinky sa môžu objaviť na začiatku liečby alebo neskôr počas liečby. Jedinou možnou liečbou je ukončiť užívanie nikorandilu. Neužívajte aspirín ani iné lieky na zápal (kortikosteroidy).

Povedzte vášmu lekárovi alebo lekárnikovi predtým ako začnete užívať <Vymyslený názov>:

- Ak máte nízky krvný tlak.
- Ak máte nízku hladinu draslíka v krvi a váš lekár vám predpísal užívať výživový doplnok draslík, alebo ak máte poruchu funkcie obličiek alebo užívate iné lieky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka.
- Ak máte problémy so srdcom ako napr. zlyhanie srdca.
- Ak máte nedostatok glukózo-6-fosfát dehydrogenázy.

### Deti

- <Vymyslený názov> sa neodporúča užívať u detí.

### Iné lieky a <Vymyslený názov>

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, lebo <Vymyslený názov> môže ovplyvniť spôsob, ktorým niektoré lieky účinkujú. Tiež niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob účinkovania <Vymyslený názov>.

Neužívajte tento liek a povedzte vášmu lekárovi, ak užívate nasledovné:

- Lieky na impotenciu ako napr. sildenafil, tadalafil alebo vardenafil.
- Lieky na liečbu pľúcnej hypertenzie ako napr. riociguát.

Povedzte vášmu lekárovi, ak užívate niečo z nasledovného:

- Lieky na liečbu vysokého krvného tlaku.
- Lieky, ktoré rozširujú krvné cievy.
- Lieky, ktoré zvyšujú hladiny draslíka v krvi.
- Dapoxetín, liek používaný na liečbu predčasnej ejakulácie.
- Lieky na zápal (kortikosteroidy, nesteroidné protizápalové lieky ako napr. ibuprofen).
- Lieky na depresiu.
- Aspirín (kyselina acetylsalicylová).

### <Vymyslený názov> a alkohol

Nikorandil môže znižovať váš krvný tlak. Ak počas užívania <Vymyslený názov> požívate alkohol, váš krvný tlak môže byť ešte nižší.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste tehotná, neužívajte tento liek.

Nie je známe, či nikorandil prechádza do ľudského mlieka. Nesmiete dojčiť, ak užívate tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

<Vymyslený názov> môže spôsobovať závrate alebo slabosť. Ak sa tak stane, nešoférujte ani neobsluhujte žiadne nástroje ani stroje.

## **3. Ako užívať <Vymyslený názov>**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je:

- Zvyčajná počiatočná dávka je 10 mg dvakrát denne.
- V prípade, ak ste mimoriadne náchylný na bolesť hlavy, môže vám váš lekár predpísať počas prvých niekoľkých dní (2 až 7 dní) nižšiu 5 mg dávku dvakrát denne
- Váš lekár môže zvýšiť dávku až na 20 mg dvakrát denne v závislosti od vašich potrieb, odpovede na liečbu a tolerancie.

Ak je to možné, užite jednu dávku ráno a jednu večer.

Prehltnite tabletu (užitie ústami).

Nevyberajte tabletu z pretlačovacieho pásika skôr než ju idete užiť, ani ju nedel'te.

10 mg tableta môže byť rozdelená do rovnakých dávok.

Deliaca ryha na 20 mg tablete je iba na to, aby vám pomohla rozdeliť tabletu, ak máte ťažkosti s jej prehĺtnutím.

Neprehltajte vysušovadlo, ktorým je väčšia tableta na jednom konci každého pretlačovacieho pásika. Je obsiahnuté v balení, aby chránilo tablety <Vymyslený názov> pred vlhkosťou. Na blistri je jasne označená tableta vysušovadla. Ak náhodne užijete niektorú z týchto tabliet vysušovadla, neublížia vám ale okamžite to povedzte vášmu lekárovi.

### **Ak užijete viac <Vymyslený názov>, ako máte**

Ak užijete viac tabliet ako máte alebo ak ktorúkoľvek z tabliet prehltlo dieťa, povedzte to lekárovi alebo okamžite navštívte oddelenie pohotovosti najbližšej nemocnice. Zoberte si so sebou balenie lieku. Možno pocítite účinok klesajúceho krvného tlaku ako je závrat, pocit slabosti. Tiež možno pocítite, že vaše srdce bije nepravidelne a rýchlejšie.

### **Ak zabudnete užiť <Vymyslený názov>**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď ako si spomeniete, pokiaľ to nie je čas vašej najbližšej dávky. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Povedzte okamžite vášmu lekárovi, ak u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov:**

Nikorandil môže spôsobiť poranenia vášho tráviaceho traktu ako napr. vredy v ústach, na jazyku, v žalúdku, črevách (tenké črevo a hrubé črevo), spätná pasáž obsahu. Toto môže spôsobiť problémy ako napr. krvácanie (krv vo vašej stolici alebo zvratkoch), vznik fistuly (abnormálny kanálik vedúci z jednej telovej dutiny do druhej alebo na pokožku), perforácií, vredov, úbytok hmotnosti. Vredy sa môžu objaviť na rôznych miestach ako: pokožka, pohlavné orgány a nosové dutiny alebo okolie žalúdka (u osôb s umelým vývodom na odstraňovanie zvyškov ako napr. kolostómia alebo ileostómia).

#### **Ostatné vedľajšie účinky zahŕňajú:**

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- Bolesť hlavy – toto sa objavuje osobitne počas prvých niekoľkých dní liečby. Váš lekár môže postupne zvyšovať dávku, aby sa znížil výskyt bolestí hlavy.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Závrat
- Veľmi rýchle, nepravidelné alebo energické búšenie srdca (palpitácie)
- Začervenanie pokožky
- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Nevoľnosť (vracanie)
- Pocit slabosti.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- Pokles krvného tlaku.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1000 ľudí)

- Vyrážka
- Svrbenie
- Bolesť svalov nespôsobená cvičením (myalgia).

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- Vysoké hladiny draslíka v krvi (hyperkalémia)
- Červené, svrbivé, opuchnuté alebo vodnaté oči (konjunktivitída)
- Poškodenie očí
- Poškodenie rohovky
- Zožltnutie pokožky a očí, svetlo sfarbená stolica, tmavo sfarbený moč – toto môže byť príznakom problémov s pečeňou
- Opuchnutie tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním
- Bolesť žalúdka.

Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- Dvojité videnie (diplopia).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V\***. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať <Vymyslený názov>**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

[Má byť vyplnené národne]

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

[Má byť vyplnené národne]

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

### **Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:**

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.**

[Má byť vyplnené národne]

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.