

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІКОРЕЛЬ®

(NICOREL)

Склад:

діюча речовина: нікорандил;

1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нікорандилу;

допоміжні речовини: спирт цетиловий, маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, повідон, натрію стеарилфумарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: круглі таблетки білого або майже білого кольору, з рискою з одного боку та гравіруванням «10» з іншого боку;

таблетки по 20 мг: круглі таблетки білого або майже білого кольору, з рискою з одного боку та гравіруванням «20» з іншого боку.

Таблетки по 10 мг та 20 мг можна поділити на дві половини.

Фармакотерапевтична група.

Інші вазодилататори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ С01D Х16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Нікорандил, ефір нікотинаміду, - судинорозширювальний засіб із подвійним механізмом дії, що викликає розслаблення тонізованих гладеньких м'язів як венонних, так і артеріальних судин.

Він має здатність відкривати калієві канали. В результаті цього відбувається гіперполяризація клітинних мембран судин, розслаблення м'язів артерій, що призводить до розширення артерій, зменшення післянавантаження та зниження артеріального тиску. Крім того, активація калієвих каналів за рахунок ефекту прекодиціонування та адаптації кардіоміоцитів до ішемії виявляє кардіопротекторний ефект.

Також завдяки нітратній частині молекули нікорандил розслаблює гладку мускулатуру судин, особливо венозних, через збільшення внутрішньоклітинного циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP). Це призводить до депонування крові у емкісних судинах та зменшення переднавантаження.

Фармакодинамічні ефекти

Показано, що нікорандил безпосередньо впливає на коронарні артерії. Водночас він діє як на нормальні, так і на стенозовані сегменти судин, тому не призводить до феномену обкрадання. Крім того, зменшення кінцевого діастолічного тиску і напруження стінки міокарда зменшує позасудинний компонент судинного опору. Зрештою це призводить до покращання кисневого балансу в міокарді та покращання кровотоку в постстенотичних ділянках міокарда.

Крім того, у дослідженнях як *in vitro*, так і *in vivo* нікорандил продемонстрував спазмолітичну дію знімати коронарний спазм, викликаний метахоліном та норадреналіном.

Нікорандил не чинить прямої дії на скоротливу активність міокарда.

Клінічна ефективність та безпека

У дослідженні IONA та рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні взяли участь 5126 пацієнтів віком від 45 років із хронічною стабільною стенокардією, які отримували стандартну антиангінальну терапію та мали високий ризик серцево-судинних захворювань, визначений за такими показниками: 1) попередній інфаркт міокарда або 2) коронарне артеріальне шунтування, або 3) захворювання коронарної артерії, підтвержене ангіографією, чи позитивний тест на фізичне навантаження протягом останніх двох років разом з одним із таких: гіпертрофія лівого шлуночка на ЕКГ, фракція викиду лівого шлуночка $\leq 45\%$ або кінцевий діастолічний викид > 55 мм, вік ≥ 65 років, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, захворювання периферичних судин або цереброваскулярне захворювання.

Пацієнтів виключали з дослідження, якщо вони отримували сульфонілсечовину, оскільки вважалось, що у таких пацієнтів лікування може не принести користі (сульфонілсечовина має здатність закривати калієві канали, через що може виступати антагоністом певних ефектів нікорандилу). Спостереження після дослідження для аналізу кінцевого показника продовжувалось від 12 до 36 місяців із середнім значенням 1,6 року.

Комбінований основний кінцевий показник (летальний наслідок від ішемічної хвороби серця (ІХС), нелетальний інфаркт міокарда або позапланова госпіталізація з приводу серцевого болю в грудях) спостерігався у 337 пацієнтів (13,1 %), які застосовували 20 мг нікорандилу 2 рази на добу, порівняно з 389 пацієнтами (15,5 %), які отримували плацебо (співвідношення ризику 0,83; 95 % довірчий інтервал (ДІ) - від 0,72 до 0,97; $p = 0,014$).

Фармакокінетика.

Фармакокінетика нікорандилу лінійна - від 5 до 40 мг.

Абсорбція

Після перорального прийому нікорандил швидко і повністю абсорбується у шлунково-кишковому тракті, незалежно від вживання їжі. Абсолютна біодоступність становить приблизно 75 %. Суттєвого ефекту пресистемного метаболізму немає. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 30–60 хвилин. Концентрація в плазмі крові та площа під фармакокінетичною кривою (AUC) демонструють лінійну пропорційність дози.

При повторному прийомі внутрішньо (2 рази на добу) швидко досягається стабільний стан (протягом 4–5 днів). У стабільному стані норма накопичення (на основі AUC) становить приблизно 2 для таблетки 20 мг і 1,7 - для таблетки 10 мг 2 рази на добу.

Розподіл

Розподіл препарату по всьому організму залишається стабільним у межах терапевтичного діапазону, незалежно від дози.

Об'єм розподілу нікорандилу після внутрішньовенного введення становить 1,04 л/кг маси тіла. Нікорандил лише незначною мірою зв'язується з білками плазми людини (зв'язана фракція становить приблизно 25 %).

Біотрансформація

Нікорандил метаболізується в основному у печінці шляхом денітрації з утворенням низки сполук, що не мають серцево-судинної активності. У плазмі крові на незмінений нікорандил припадає 45,5 % радіоактивної AUC, а на спиртовий метаболіт, N-(2-гідроксіетил)-нікотинамід, - 40,5 %. На інші метаболіти припадає 20 % радіоактивної AUC.

Нікорандил виводиться в основному із сечею у вигляді метаболітів, оскільки в сечі людини міститься менше 1 % препарату від введеної дози у незміненому вигляді (0–48 годин). Найпоширенішим метаболітом є N-(2-гідроксіетил)-нікотинамід (приблизно 8,9 % від отриманої дози протягом 48 годин), потім - нікотинурова кислота (5,7 %), нікотинамід (1,34 %), N-метил-нікотинамід (0,61 %) і нікотинова кислота (0,40 %). Ці метаболіти являють собою основний результат трансформації нікорандилу.

Виведення

Зменшення концентрації у плазмі крові відбувається у два етапи:

- швидка фаза виведення: період напіввиведення становить приблизно 2 години (що відрізняється від референтного препарату; період напіввиведення референтного препарату становить приблизно 1 годину);

- швидка фаза виведення: період напіввиведення становить приблизно 1 годину, що становить 96 % експозиції в плазмі крові;

- повільна фаза виведення: настає приблизно через 12 годин після перорального прийому дози 20 мг 2 рази на добу.

Після внутрішньовенного введення 4–5 мг (5 хв інфузії) загальний кліренс становив приблизно 40–55 л/годину.

Нікорандил та його метаболіти виводяться переважно із сечею, фекальний шлях виведення

становить дуже незначну частину.

Особливі групи пацієнтів

У групах ризику (люди літнього віку, пацієнти із хворобою печінки та хворі з хронічною нирковою недостатністю) не виявлено клінічно значущих змін профілю фармакокінетики нікорандилу.

Фармакокінетична взаємодія

Метаболізм нікорандилу не зазнає суттєвих змін під впливом циметидину або рифампіцину, інгібітора та індуктора мікросомальних оксидаз печінки відповідно.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нікорандил показаний дорослим пацієнтам для симптоматичного лікування стабільної стенокардії при недостатній ефективності або поганий переносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії (таких як бета-блокатори та/або антагоністи кальцію) або при наявності протипоказань до їх застосування.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою артеріальною гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією.
- Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (наприклад, ріоцигуату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Гіповолемія.
- Гострий набряк легенів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування нікорандилу та інгібіторів фосфодіестерази 5, таких як силденафіл, тадалафіл, варденафіл, протипоказане, оскільки це може призвести до значного падіння артеріального тиску (синергічний ефект).

Одночасне застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (таких як ріоцигуат) протипоказане, оскільки це може призвести до значного падіння артеріального тиску.

Терапевтичні дози нікорандилу можуть знижувати артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпотензією.

У разі одночасного застосування нікорандилу з антигіпертензивними препаратами або іншими лікарськими засобами, що знижують артеріальний тиск (наприклад, із вазодилататорами, трициклічними антидепресантами, алкоголем), ефект зниження артеріального тиску може посилитися.

Дапоксетин слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають нікорандил, через можливе зменшення ортостатичної толерантності.

Існують повідомлення про перфорації шлунково-кишкового тракту при одночасному застосуванні нікорандилу та кортикостероїдів. Рекомендується з обережністю розглядати їх одночасне застосування у разі необхідності (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів, які одночасно приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту, як у профілактичних дозах для попередження серцево-судинних захворювань, так і з метою досягнення протизапального ефекту, існує підвищений ризик тяжких ускладнень, таких як утворення виразок, перфорацій і кровотеч шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендується з обережністю застосовувати нікорандил у комбінації з іншими лікарськими засобами, які можуть підвищувати рівень калію (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Циметидин (інгібітор СYP) або рифампіцин (індуктор СYP3A4) не мають суттєвого впливу на метаболізм нікорандилу. Нікорандил не впливає на фармакодинаміку аценокумаролу.

Особливості застосування.

Утворення виразок

Повідомляли про утворення гастроінтестинальних виразок, виразок на шкірі та слизових оболонках при застосуванні нікорандилу (див. розділ «Побічні реакції»).

Утворення виразок у шлунково-кишковому тракті

У деяких пацієнтів можуть утворюватися виразки внаслідок прийому нікорандилу. Вони не піддаються лікуванню, більшість із них реагує тільки на припинення лікування нікорандилом. При утворенні виразок слід припинити прийом нікорандилу (див. розділ «Побічні реакції»). Лікарі повинні усвідомлювати важливість своєчасної діагностики виразок, спричинених прийомом нікорандилу, та необхідність швидкої відміни лікування нікорандилом у разі виникнення таких виразок. З огляду на наявну інформацію, період між початком застосування нікорандилу та початком утворення виразок варіюється від короткого часу після початку лікування нікорандилом до кількох років.

Повідомлялося про шлунково-кишкові кровотечі внаслідок утворення гастроінтестинальних виразок в результаті прийому нікорандилу. У пацієнтів, які одночасно приймають

ацетилсаліцилову кислоту або НПЗП, існує підвищений ризик тяжких ускладнень, включаючи кровотечу шлунково-кишкового тракту. Тому слід з обережністю призначати ацетилсаліцилову кислоту або НПЗП одночасно з нікорандилом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Виразки шлунково-кишкового тракту можуть прогресувати із розвитком перфорацій, фістул або абсцесів. У пацієнтів із дивертикулярною хворобою існує підвищений ризик утворення фістули або перфорації кишечника під час лікування нікорандилом.

Існують повідомлення про перфорації шлунково-кишкового тракту при одночасному застосуванні нікорандилу та кортикостероїдів. Тому одночасно їх потрібно застосовувати з обережністю.

Виразки очей

Повідомлялося про розвиток кон'юнктивіту, виразок кон'юнктиви та рогівки під час застосування нікорандилу. Тому перед початком лікування пацієнтів потрібно проінформувати про ознаки і симптоми виразки рогівки, також пацієнти повинні знаходитись під пильним наглядом. У разі розвитку виразки(ок) слід припинити лікування нікорандилом (див. розділ «Побічні реакції»).

Зниження артеріального тиску

Слід з обережністю застосовувати нікорандил у поєднанні з іншими лікарськими засобами, що мають ефект зниження артеріального тиску (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Серцева недостатність

Через відсутність даних рекомендується з обережністю застосовувати нікорандил пацієнтам із серцевою недостатністю, клас NYHA III або IV.

Гіперкаліємія

Дуже рідко повідомляли про серйозні випадки гіперкаліємії під час прийому нікорандилу. Нікорандил слід з обережністю застосовувати у поєднанні з іншими лікарськими засобами, що можуть підвищувати рівень калію, особливо пацієнтам з помірною та тяжкою нирковою недостатністю (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Діти

Нікорандил у таблетках не рекомендується застосовувати дітям, оскільки безпека та ефективність його застосування не були встановлені у цієї групи пацієнтів.

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Таблетки нікорандилу слід з обережністю застосовувати пацієнтам із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Нікорандил діє частково через органічний нітратний компонент молекули. Метаболізм органічних нітратів може викликати утворення нітритів, що можуть спричинити метгемоглобінемію у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично

вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Даних про застосування нікорандилу у вагітних жінок немає або мало. У дослідженнях на тваринах не було виявлено прямого або непрямого негативного впливу через репродуктивну токсичність.

Слід уникати застосування нікорандилу під час вагітності (як запобіжний захід).

Період годування груддю. Дослідження на тваринах показали, що нікорандил у невеликій кількості потрапляє у грудне молоко. Невідомо, чи виділяється нікорандил у грудне молоко жінок, тому не рекомендується приймати його під час годування груддю.

Репродуктивна функція. Не існує достатньої кількості даних щодо впливу нікорандилу на репродуктивну функцію для оцінки ризику для людей.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Нікорандил впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами. Звісно, ефект падіння артеріального тиску, а також запаморочення та слабкість, спричинені нікорандилом, можуть негативно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами. Цей ефект може посилюватися при одночасному вживанні нікорандилу з алкоголем або з іншими препаратами, що знижують артеріальний тиск (наприклад, із вазодилататорами, трициклічними антидепресантами) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому пацієнтам не слід керувати автотранспортом або працювати з механізмами у разі виникнення таких симптомів.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Звичайна терапевтична доза становить 10–20 мг 2 рази на добу. Звичайна початкова доза становить 10 мг 2 рази на добу, бажано вранці та ввечері. У разі необхідності рекомендується підвищення дози до 40 мг 2 рази на добу відповідно до потреб пацієнта, його реакції та переносимості. Пацієнтам, схильним до появи головного болю, можна застосовувати нижчу початкову дозу - 5 мг 2 рази на добу.

Пацієнти літнього віку

Спеціальних вимог щодо дозування для пацієнтів літнього віку немає, але, як і у випадку з усіма лікарськими засобами, рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Пацієнти із порушеннями функції печінки та/або нирок

Особливих вимог щодо дозування препарату для пацієнтів із порушеннями функції печінки та/або нирок немає.

Спосіб застосування

Нікорандил у таблетках застосовують перорально.

Таблетки потрібно приймати вранці та ввечері, запиваючи склянкою води. Не слід подрібнювати або жувати таблетки.

Таблетку можна поділити на дві половини.

Прийом препарату не залежить від вживання їжі.

Діти.

Нікорандил у таблетках не рекомендований для застосування пацієнтам дитячого віку, оскільки безпека та ефективність його застосування пацієнтам цієї групи не встановлена.

Передозування.

Симптоми

У випадку гострого передозування ймовірною симптоматикою може бути периферична вазодилатація з падінням артеріального тиску та рефлекторною тахікардією.

Лікування

Рекомендуються моніторинг функції серця та загальні підтримуючі засоби. Якщо це не допомагає, рекомендується збільшення об'єму циркулюючої плазми за рахунок замінників крові. У небезпечних для життя ситуаціях слід розглянути доцільність призначення судинозвужувальних препаратів.

Побічні реакції.

Найпоширенішою побічною реакцією, про яку повідомлялося у клінічних випробуваннях, був головний біль, що виникав у більш ніж 30 % пацієнтів, особливо у перші дні лікування, і став причиною у більшості випадків відміни препарату в дослідженнях.

Поступовий підбір дози дозволяє знизити частоту виникнення головного болю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Крім того, за результатами постмаркетингового спостереження за нікорандилом повідомлялось про серйозні побічні реакції, включаючи виразки та їх ускладнення (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, що спостерігалися при прийомі нікорандилу, зведені у таблиці за класом органів та систем органів та за частотою. За частотою виникнення побічні реакції можуть

виникати: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); частота невідома (неможливо оцінити за наявних даних).

У межах кожної групи частота побічних реакцій представлена в порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: часто – абсцес (абсцес шкіри)* (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – абсцес (статеві, анальні або свищі інших шлунково-кишкових відділів)* (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення обміну речовин і харчування: дуже рідко – гіперкаліємія (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – запаморочення; частота невідома – параліч III-ї пари нервів, параліч VI-ї пари нервів (часто пов'язані з головним болем).

З боку органів зору: дуже рідко – виразки рогівки*, кон'юнктиви, кон'юнктивіт* (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – диплопія, офтальмоплегія (часто пов'язана з головним болем).

Серцеві порушення: часто – збільшення частоти серцевих скорочень.

Судинні порушення: часто – розширення судин шкіри з припливами жару; нечасто – зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – дивертикуліт*, шлунково-кишкові кровотечі*, нудота, блювання, утворення виразок шлунково-кишкового тракту (стоматит, афтоз, виразки у роті, виразки язика, виразки тонкого кишечника, виразки товстого кишечника, виразки ануса)* (див. нижче і розділ «Особливості застосування»); нечасто – перфорація шлунково-кишкового тракту*, свищ (анальний, генітальний, шлунково-кишковий та шкірний свищ)* (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – порушення функції печінки, такі як гепатит, холестаза або жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – виразки шкіри та слизової оболонки (головним чином перианальні виразки, виразки статевих органів та парастомальні виразки) (див. розділ «Особливості застосування»); рідко – висипання, свербіж; дуже рідко – ангіоневротичний набряк.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: рідко – міалгія.

Загальні порушення та місцеві ускладнення в місці введення: часто – відчуття слабкості.

*Частота була розрахована на основі результатів післяреєстраційного ретроспективного когортного дослідження з безпеки, що було проведене із використанням бази даних

Великобританії (CPRD). Вказана частота представлена як частота виникнення побічних реакцій серед населення Великобританії.

Опис окремих побічних реакцій

Утворення виразок у шлунково-кишковому тракті

Повідомляли про ускладнення виразок шлунково-кишкового тракту, такі як перфорація, фістула або утворення абсцесу, що іноді призводило до гастроінтестинальної кровотечі та втрати маси тіла (див. розділ «Особливості застосування»).

Додаткова інформація

Крім того, у процесі дослідження IONA («Вплив нікорандилу на стенокардію»), де нікорандил застосовували додатково до стандартної терапії пацієнтам зі стабільною стенокардією та високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, спостерігалися такі побічні реакції з різною частотою:

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – ректальна кровотеча; нечасто – виразки у ротовій порожнині; дуже рідко – біль у животі.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – ангіоневротичний набряк.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто – міалгія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 18 місяців.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці, для захисту від вологи, при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Дексель Лтд./Dexcel Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Дексель, 1, Ор Аківа, 3060000, Ізраїль/

1 Dexcel St., Or Akiva, 3060000, Israel.

Заявник. Дексель Фарма Технолоджиз Лтд., Ізраїль/Dexcel Pharma Technologies Ltd., Israel.

У разі виникнення побічних реакцій або запитань щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: 38 044 281 2333.