

Склад

діюча речовина: нікорандил;

1 таблетка містить 20 мг нікорандилу;

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

Лікарська форма

Таблетки.

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

Таблетки по 20 мг можна поділити на дві половини.

Фармакотерапевтична група

Інші вазодилататори, що застосовуються при хворобах серця.

Код АТХ C01D X16.

Фармакодинаміка

Механізм дії

Нікорандил, ефір нікотинаміду - судинорозширювальний засіб із подвійним механізмом дії, що викликає релаксацію гладких тонічних м'язів судин як у венозних, так і в артеріальних судинах.

Він має ефект відкриття калієвих каналів. Така активація калієвих каналів викликає гіперполяризацію клітинних мембран судин з ефектом розслаблення м'язів артерій, тим самим призводячи до розширення артерій та зниження тиску після навантаження. Крім того, активація калієвих каналів викликає кардіопротекторний ефект, що імітує попередню адаптацію до ішемічної хвороби.

Завдяки нітратній частині молекули нікорандил також розслаблює гладку мускулатуру судин, особливо у венозній системі, через збільшення внутрішньоклітинного циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP). Це призводить до збільшення загальної ємності судин зі зменшенням попереднього навантаження.

Фармакодинамічні ефекти

Показано, що нікорандил безпосередньо впливає на коронарні артерії, як на нормальний, так і на стенотичний сегменти, не призводячи до феномену обкрадання. Крім того, зменшення кінцевого діастолічного тиску і напруження стінки зменшує екстраваскулярний компонент опору судин. Зрештою, це призводить до поліпшення кисневого балансу в міокарді та покращення кровотоку в постстенотичних ділянках міокарда.

Більш того, нікорандил чинить спазмолітичну дію у дослідженнях як *in vitro*, так і *in vivo*, також він знімає коронарний спазм, викликаний метахоліном та норадреналіном.

Нікорандил не чинить прямої дії на скоротність 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, підтверджене ангіографією, чи позитивний тест на фізичне навантаження протягом останніх двох років разом з одним із наступних: гіпертрофія лівого шлуночка на ЕКГ, фракція викиду лівого шлуночка $\leq 45\%$ або кінцевий діастолічний розмір > 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 деяких ефектів нікорандилу). Спостереження після дослідження для аналізу кінцевого показника продовжувалось від 2 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 отримували 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 близько 75%. Суттєвого ефекту пресистемного метаболізму немає. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 30-60 хвилин. Концентрація в плазмі і площа під фармакокінетичною кривою (AUC) демонструє лінійну пропорційність дози.

При повторному внутрішньому прийомі (2 рази на добу) швидко досягається стабільний стан (протягом 4-5 днів). У стабільному стані норма накопичення (на основі AUC) становить близько 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 у незначній мірі зв'язується з білками плазми людини (зв'язана фракція становить приблизно 25%).

Біотрансформація

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

Нікорандил виводиться в основному із сечею у вигляді метаболітів, оскільки в сечі людини на вихідний препарат припадає менше 1% від введеної дози (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 шлях трансформації нікорандилу.

Виведення

Зменшення концентрації у плазмі відбувається у два етапи:

- основна фаза елімінації: період напіввиведення становить близько 2 годин;
- повільна фаза виведення: настає приблизно через 12 годин після прийому пероральної дози 20 мг 2 рази на добу.

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

Нікорандил та його метаболіти виводяться переважно із сечею, фекальний шлях виведення становить незначну частину.

Особливі групи пацієнтів

У групах ризику (люди літнього віку, пацієнти із хворобою печінки та хворі на хронічну ниркову недостатність) не спостерігається ніяких клінічно значимих змін профілю фармакокінетики нікорандилу.

Фармакокінетична взаємодія

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

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 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, ріоцигулату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»);

та інші види взаємодій»);

- гіповолемія;
- гострий набряк легенів;
- діти віком до 18 років;
- вагітність та період годування груддю;
- гострий інфаркт міокарда;
- колапс;
- нестабільна стенокардія, в тому числі стенокардія Принцметала;
- хронічна серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA;
- виражена брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв);
- AV-блокада II та III ступеня;
- виражена анемія;
- рефрактерна гіперкаліємія.

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 серйозного падіння артеріального тиску (синергічний ефект) (див. розділ «Протипоказання»).

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

Терапевтичні дози нікорандилу можуть знижувати артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпотензією (див. розділ «Протипоказання»).

У разі одночасного застосування нікорандилу з антигіпертензивними препаратами або іншими лікарськими засобами, що знижують артеріальний тиск (наприклад, вазодилататорами, трициклічними антидепресантами, алкоголем), падіння 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, викликаних 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.

Зафіксовано 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, таких як шлунково-кишкова кровотеча. Тому слід з обережністю призначати ацетилсаліцилову кислоту або НПЗП одночасно з нікорандилом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Виразки можуть прогресувати із розвитком перфорацій, фістул або абсцесів. У пацієнтів із дивертикулярною хворобою може існувати 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 їх одночасне застосування слід розглядати з обережністю.

Виразки очей

Дуже рідко повідомляли про розвиток кон'юнктивіту, виразок кон'юнктиви та рогівки під час застосування нікорандилу. Пацієнти повинні отримати інформацію про ознаки та симптоми виразки рогівки та знаходитись під пильним наглядом. У разі розвитку виразок 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, які 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 нітрилів, які можуть спричиняти метгемоглобінемію у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Цей лікарський засіб містить допоміжну речовину маніт, який може чинити м'яку проносну дію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Нікорандил впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами. Звісно, як і у випадку з іншими вазодилататорами, ефект падіння артеріального тиску, а також запаморочення та слабкість, викликані нікорандилом, можуть знижувати здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами. Цей ефект може бути збільшений при поєднанні з алкоголем або іншими препаратами, що знижують артеріальний тиск (наприклад, 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.

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 як запобіжний захід під час вагітності.

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 репродуктивної функції для оцінки ризику для людей.

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.

Літні пацієнти

Спеціальних вимог щодо дозування для літніх пацієнтів 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 слід 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 серцевої функції 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

Найпоширеніша побічна реакція, про яку повідомляли у клінічних випробуваннях - 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 головного болю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Крім того, під час постмаркетингового огляду нікорандилу повідомляли про серйозні побічні реакції, включаючи виразки та їх ускладнення (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, які відмічалися при прийомі нікорандилу, зведені у таблиці за класом органів та систем органів та за частотою. Частота визначається наступним чином:

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.

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

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – запаморочення.

З боку органів зору: дуже рідко – виразки рогівки, кон'юнктиви, кон'юнктивіти (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – диплопія.

Серцеві порушення: часто – збільшення частоти серцевих скорочень.

Судинні порушення: часто – розширення судин шкіри з приливами жару; нечасто – Зниження артеріального тиску («Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, блювання; рідко – утворення виразок шлунково-кишкового тракту (стоматит, афтоз, виразки у роті, виразки язика, дрібні виразки кишечника, великі виразки кишечника, виразки ануса) (див. нижче і розділ «Особливості застосування»); частота невідома – гастроінтестинальні кровотечі (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: рідко – висипання, свербіж; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, виразки шкіри та слизової оболонки (головним чином перианальні виразки, виразки статевих органів та парастомальні виразки) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку кістково-м'язової та сполучної тканини: рідко – міалгія.

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

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 подій, 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 кістково-м'язової та сполучної тканини: нечасто – міалгія.

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 6 блістерів в картонній пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Дексель Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

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

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).