

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Angedil, 10 mg, tabletki

Angedil, 20 mg, tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką Angedil 10 mg zawiera 10 mg nikorandyłu.

Każda tabletką Angedil 20 mg zawiera 20 mg nikorandyłu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała lub biaława, okrągła, płaska tabletką z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Biała lub biaława, okrągła, płaska tabletką

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie i długotrwałe leczenie stabilnej dławicy piersiowej.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

#### Dorośli

Zalecana dawka początkowa nikorandyłu wynosi 10 mg, 2 razy na dobę, najlepiej rano i wieczorem.

U osób szczególnie podatnych na bóle głowy można zastosować (na kilka dni) mniejszą dawkę początkową, 5 mg, 2 razy na dobę.

Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji obserwowanej u pacjenta.

Zazwyczaj dawka terapeutyczna mieści się w zakresie od 10 do 20 mg nikorandyłu, 2 razy na dobę, choć w razie potrzeby można stosować dawkę do 30 mg, 2 razy na dobę.

#### Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zalecane jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Angedil 10 mg, Angedil 20 mg u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z uwagi na niewystarczające dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na nikorandyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Nie wolno stosować nikorandylu w przypadku wstrząsu kardiogenego, hipotonii lub niewydolności lewokomorowej z niskim ciśnieniem napełniania.

Jednoczesne stosowanie nikorandylu i inhibitorów fosfodiesterazy 5 jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko ciężkiej hipotonii.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podczas stosowania nikorandylu opisywano owrzodzenia żołądka i jelit, owrzodzenia skóry i owrzodzenia błon śluzowych (patrz punkt 4.8). Zwykle są one odporne na leczenie i w większości przypadków reagują wyłącznie na odstawienie nikorandylu. W przypadku wystąpienia owrzodzenia zalecane jest zaprzestanie leczenia nikorandylem.

Opisywano przypadki perforacji przewodu pokarmowego w sytuacji jednoczesnego stosowania nikorandylu i kortykosteroidów. Jeśli rozważy się jednoczesne stosowanie tych leków, zalecana jest ostrożność.

Nikorandyl trzeba stosować ostrożnie u pacjentów z małą objętością wewnątrznaczyniową, niskim skurczowym ciśnieniem tętniczym (np. poniżej 100 mm Hg), ostrym obrzękiem płuc lub ostrym zawałem mięśnia sercowego z niewydolnością lewokomorową i niskim ciśnieniem napełniania.

Nikorandyl należy stosować ostrożnie w połączeniu z produktami leczniczymi obniżającymi ciśnienie (patrz punkt 4.5).

Tabletki są wrażliwe na wilgoć. Należy doradzić pacjentom, aby przechowywali tabletki w blistrze przed ich przyjęciem.

### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Angedil 10 mg, Angedil 20 mg u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności jego stosowania w tej grupie pacjentów.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie nikorandylu i inhibitorów fosfodiesterazy 5 (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil) jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko ciężkiej hipotonii.

Nikorandyl w dawkach terapeutycznych może obniżać ciśnienie u pacjentów z hipotonią. Nikorandyl może nasilać hipotensyjne działanie innych, podawanych jednocześnie środków rozszerzających naczynia, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub alkoholu.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

W badaniach na zwierzętach nikorandyl nie wykazywał działania teratogennego. Nie przeprowadzono badań nikorandylu u kobiet w ciąży. Dlatego produkt leczniczy Angedil 10 mg, Angedil 20 mg wolno stosować w czasie ciąży wyłącznie wtedy, gdy spodziewana korzyść z leczenia przeważa nad potencjalnym ryzykiem.

##### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że niewielka ilość nikorandylu jest wydzielana do mleka. Nie wiadomo, czy nikorandyl jest wydzielany do mleka kobiecego, z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Angedil 10 mg, Angedil 20 mg w czasie karmienia piersią.

##### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu nikorandylu na płodność. Brak danych z badań u ludzi.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działanie hipotensyjne nikorandylu może zmniejszać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działanie to nasila się w połączeniu z alkoholem lub innymi produktami leczniczymi obniżającymi ciśnienie (np. środki rozszerzające naczynia, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) (patrz także punkt 4.5).

Pacjentów należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu wykazania, że nikorandyl nie upośledza ich sprawności psychofizycznej.

#### 4.8 Działania niepożądane

Poniżej zastosowano następujące definicje częstości występowania

Bardzo często	( $\geq 1/10$ )
Często	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Niezbyt często	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Rzadko	( $> 1/10000$ do $< 1/1000$ )
Bardzo rzadko	( $< 1/10000$ )

<b>Częstość</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>					
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy szczególnie w ciągu pierwszych kilku dni leczenia	Zawroty głowy			
Zaburzenia serca		Przyspieszona akcja serca po	Tachykardia (przy dużych	Kołatanie serca	

		podaniu dużych dawek	dawkach)		
Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie naczyń skórnych z zaczerwienieniem skóry	Spadek ciśnienia tętniczego		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty		Owrzodzenia przewodu pokarmowego, jak wrzody w jamie ustnej, wrzody języka, wrzody jelita cienkiego lub grubego, owrzodzenia odbytu. Owrzodzenia mogą się pogłębiać powodując perforację, wytworzenie przetoki lub powstanie ropnia (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby, cholestaza i żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Różne rodzaje wysypki, świąd	Obrzęk naczynioruchowy, owrzodzenia skóry i błon śluzowych (głównie w okolicach

					odbytu, narządów płciowych i stomii) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie osłabienia			

#### Dodatkowe informacje

Ponadto, w badaniu IONA (*Impact of Nicorandil in Angina*), które obejmowało wyłącznie osoby zagrożone dużym ryzykiem zdarzeń ze strony układu krążenia, występowały z różną częstością niżej wymienione zdarzenia niepożądane.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Krwawienie z odbytnicy  
 Niezbyt często: Owrzodzenia w jamie ustnej  
 Bardzo rzadko: Bóle brzucha

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt częste: Ból mięśni

### **4.9 Przedawkowanie**

#### *Objawy*

Ostre przedawkowanie może wiązać się z rozszerzeniem naczyń obwodowych, obniżeniem ciśnienia tętniczego i odruchową tachykardią.

#### *Postępowanie*

W takim przypadku należy monitorować czynność serca i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. W razie potrzeby należy zwiększyć objętość wewnątrznaczyniową poprzez podanie płynów (w postaci infuzji odpowiedniego płynu). W stanach zagrożenia życia należy rozważyć podanie leków wazopresyjnych.

Nie ma doświadczenia dotyczącego masywnego przedawkowania u ludzi. LD<sub>50</sub> nikorandyłu po podaniu doustnym u gryzoni wynosi około 1200 mg/kg a u psów 62,5 – 125 mg/kg.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki rozszerzające naczynia stosowane w chorobach serca, kod ATC: C01DX16

Nikorandyl wykazuje podwójny mechanizm działania, prowadząc do rozkurczu mięśni gładkich naczyń. Działanie polegające na otwieraniu kanałów potasowych powoduje rozszerzenie tętnic, zmniejszając w ten sposób obciążenie następcze, natomiast komponenta azotanowa przyczynia się do rozszerzenia naczyń żylnych i zmniejszenia obciążenia wstępnego. Nikorandyl wywiera bezpośrednie działanie na tętnice wieńcowe, nie powodując przy tym efektu podkradania. Ogółem, działanie nikorandyli poprawia przepływ krwi w regionach postenotycznych i poprawia bilans tlenowy w mięśniu sercowym.

U pacjentów z dławicą piersiową leczonych nikorandylem w badaniu IONA wykazano zmniejszenie występowania powikłań choroby wieńcowej.

Było to badanie kliniczne z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną placebo, z punktami końcowymi dotyczącymi układu krążenia, obejmujące 5126 pacjentów. Oceniano, czy nikorandyl może zmniejszyć częstość występowania zdarzeń wieńcowych u mężczyzn i kobiet z przewlekłą stabilną dławicą piersiową otrzymujących standardowe leczenie przeciwdławicowe i zagrożonych dużym ryzykiem zdarzeń ze strony układu krążenia, zdefiniowanym jako: 1) przebyty zawał mięśnia sercowego lub 2) przebyta operacja pomostowania tętnic wieńcowych lub 3) choroba wieńcowa potwierdzona angiograficznie bądź dodatni wynik testu wysiłkowego w ciągu ostatnich 2 lat wraz z jednym z następujących czynników: przerost lewej komory w EKG, frakcja wyrzutowa lewej komory  $\leq 45\%$  lub wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory  $> 55$  mm, wiek  $\geq 65$  lat, cukrzyca (typu 1 lub 2), nadciśnienie, choroba naczyń obwodowych lub zaburzenia krążenia mózgowego. Pacjentów wyłączano z badania, jeśli przyjmowali pochodne sulfonilomocznika, gdyż uznano, że ci chory mogą nie odnieść korzyści z badania (pochodne sulfonilomocznika mają zdolność zamykania kanałów potasowych i tym samym mogą antagonizować niektóre efekty działania nikorandyli). Okres obserwacji pod kątem analizy punktów końcowych wynosił od 12 do 36 miesięcy, średnio 1,6 lat.

Główny punkt końcowy w postaci zgonu z powodu choroby wieńcowej, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub nieplanowego przyjęcia do szpitala z powodu bólu w klatce piersiowej wystąpił u 13,1% pacjentów leczonych nikorandylem w porównaniu z 15,5% pacjentów przyjmujących placebo (hazard względny 0,83,  $p = 0,014$ ). Częstość występowania ostrych zespołów wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa) wyniosła 6,1% w grupie leczonej nikorandylem w porównaniu z 7,6% w grupie przyjmującej placebo (hazard względny 0,79,  $p = 0,028$ ). Wszystkie zdarzenia ze strony układu krążenia występowały istotnie rzadziej w grupie nikorandyli niż w grupie placebo (odpowiednio 14,7% w porównaniu z 17,0%; hazard względny 0,86,  $p = 0,027$ ). Ważność tych wyników potwierdziła ponowna analiza głównego punktu końcowego, w której zamiast śmiertelności na choroby układu krążenia uwzględniono śmiertelność całkowitą (nikorandyl 14,9% w porównaniu z placebo 17,3%; hazard względny 0,85,  $p = 0,021$ ). Badanie nie miało dostatecznej mocy i nie umożliwiło wykrycia żadnego istotnego statystycznie obniżenia częstości występowania pojedynczych elementów złożonego punktu końcowego.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nikorandyl wchłania się szybko, bez efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 30–60 minut i jest proporcjonalne do dawki. Metabolizm odbywa się głównie poprzez denitrację cząsteczki z następczym przyłączeniem produktu denitracji do szlaku nikotynamidowego, mniej niż 20% podanej dawki jest wydalane z moczem. Faza główna eliminacji ma okres półtrwania wynoszący około 1 godz. Nikorandyl tylko w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie zmian charakterystyki farmakokinetycznej nikorandyłu w populacjach szczególnego ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku, pacjenci z chorobami wątroby czy pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działania zaobserwowane w badaniach toksyczności reprodukcyjnej (utrata zarodków, śmiertelność płodów i śmiertelność okołoporodowa) oraz w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych (uszkodzenie jąder i mięśni szkieletowych u szczurów oraz zmiany w układzie krążenia u psów) dotyczą ekspozycji znacznie przekraczające maksymalne ekspozycje u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Mannitol

Kwas stearynowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

15 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Angedil 10 mg, Angedil 20 mg tabletki jest pakowany w blistry OPA/Aluminium/PE/środek suszący/PE-aluminium/PE zawierające po 10 tabletek, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 20, 30 i 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

##### **EGIS Pharmaceuticals PLC**

Keresztúri út 30-38

1106 Budapeszt

Węgry

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**