

## **Состав**

*действующее вещество:* никорандил;

1 таблетка содержит 20 мг никорандила;

*вспомогательные вещества:* спирт цетиловый, манит (Е 421), натрия кроскармеллоза, повидон, натрия стеарилфумарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки по 20 мг: круглые таблетки белого или почти белого цвета, с насечкой с одной стороны и гравировкой «20» с другой стороны.

Таблетки по 20 мг можно разделить на две половины.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Другие вазодилататоры, применяемые при болезнях сердца.

Код АТХ C01D X16.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Никорандил, эфир никотинамида - сосудорасширяющее средство с двойным механизмом действия, вызывает релаксацию гладких тонических мышц сосудов как в венозных, так и в артериальных сосудах.

Он имеет эффект открытия калиевых каналов. Такая активация калиевых каналов вызывает гиперполяризацию клеточных мембран сосудов с эффектом расслабления мышц артерий, тем самым приводя к расширению артерий и снижению давления после нагрузки. Кроме того, активация калиевых каналов вызывает кардиопротекторный эффект, имитирующий предварительную адаптацию к ишемической болезни.

Благодаря нитратной части молекулы никорандил также расслабляет гладкую мускулатуру сосудов, особенно в венозной системе, из-за увеличения внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (сGMP). Это приводит к увеличению общей емкости сосудов с уменьшением предварительной нагрузки.

## *Фармакодинамические эффекты*

Показано, что никорандил непосредственно влияет на коронарные артерии, как на нормальный, так и на стенотических сегментах, приводя к феномену обкрадывания. Кроме того, уменьшение конечного диастолического давления и напряжения стенки уменьшает экстраваскулярный компонент сопротивления сосудов. В конце концов, это приводит к улучшению кислородного баланса в миокарде и улучшению кровотока в постстенотических участках миокарда.

Более того, никорандил оказывает спазмолитическое действие в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo*, также он снимает коронарный спазм, вызванный метахолином и норадреналином.

Никорандил не оказывает прямого действия на сократимость миокарда.

## *Клиническая эффективность и безопасность*

В исследовании IONA, и рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 5126 пациентов в возрасте от 45 лет с хронической стабильной стенокардией, получавших стандартную антиангинальную терапию и имели высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, определенный по следующим показателям: 1) предварительный инфаркт миокарда или 2) коронарное артериальное шунтирование, или 3) заболевания коронарной артерии, подтвержденное ангиографией или положительный тест на физическую нагрузку в течение последних двух лет вместе с одним из следующих: гипертрофия левого желудочка на ЭКГ, фракция выброса левого желудочка  $\leq 45\%$  или конечный диастолический размер  $> 55$  мм, возраст  $\geq 65$  лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания периферических сосудов, или цереброваскулярные заболевания.

Пациентов исключали из исследования, если они получали сульфонилмочевину, поскольку считалось, что у таких пациентов лечение может не принести пользы (сульфонилмочевина имеет способность закрывать калиевые каналы, из-за чего может выступать антагонистом некоторых эффектов никорандила). Наблюдение после исследования для анализа конечного показателя продолжалось от 2 до 36 месяцев со средним значением 1,6 года.

Комбинированный основной конечный показатель (летальный исход от ишемической болезни сердца (ИБС), нелетального инфаркта миокарда или внеплановая госпитализация по поводу сердечной боли в груди) наблюдался в 337 пациентов (13,1%), получавших 20 мг никорандила 2 раза в сутки, по сравнению с 389 пациентами (15,5%), получавших плацебо (соотношение риска 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) - от 0,72 до 0,97;  $p = 0,014$ ).

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетика никорандила линейная - от 5 до 40 мг.

### *Абсорбция*

После приема никорандил быстро и полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, независимо от приема пищи. Биодоступность составляет около 75%. Существенного эффекта пресистемного метаболизма нет.

Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 30-60 минут. Концентрация в плазме и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) демонстрирует линейную пропорциональность дозы.

При повторном приеме (2 раза в сутки) быстро достигается стабильное состояние (в течение 4-5 дней). В стабильном состоянии норма накопления (на основе AUC) составляет около 2 для таблетки 20 мг и 1,7 - для таблетки 10 мг 2 раза в сутки.

### *Распределение*

Распределение препарата по всему организму остается стабильным в пределах терапевтического диапазона, независимо от дозы.

Объем распределения никорандила после введения составляет 1,04 л/кг массы тела. Никорандил только в незначительной степени связывается с белками плазмы (связанная фракция составляет примерно 25%).

### *Метаболизм*

Никорандил метаболизируется в основном в печени путем денитрации с образованием ряда соединений, не имеющих сердечно-сосудистого эффекта. В плазме на неизмененный никорандил приходится 45,5% радиоактивной AUC, а на спиртовой метаболит, N- (2-гидроксиэтил) - никотинамид, - 40,5%. На другие метаболиты приходится 20% радиоактивной AUC.

Никорандил выводится в основном с мочой в виде метаболитов, так как в моче человека на выходной препарат приходится менее 1% от введенной дозы (0-48 часов). Самым распространенным метаболитом является N- (2-гидроксиэтил) - никотинамид (примерно 8,9% от полученной дозы в течение 48 часов), затем никотинуровая кислота (5,7%), никотинамид (1,34%), N-метил-никотинамид (0,61%) и никотиновая кислота (0,40%). Эти метаболиты представляют собой основной путь трансформации никорандила.

### *Выведение*

Уменьшение концентрации в плазме происходит в два этапа:

- основная фаза элиминации: период полувыведения составляет около 2 часов;
- медленная фаза вывода: наступает примерно через 12 часов после приема внутрь 20 мг 2 раза в сутки.

После введения 4-5 мг (5 мин инфузии) общий клиренс из организма составляет приблизительно 40-55 л/час.

Никорандил и его метаболиты выводятся преимущественно с мочой, фекальный путь выведения составляет незначительную часть.

### *Особые группы пациентов*

В группах риска (пожилые люди, пациенты с болезнью печени и больные хронической почечной недостаточностью) не наблюдается никаких клинически значимых изменений профиля фармакокинетики никорандила.

### *Фармакокинетическая взаимодействия*

Метаболизм никорандила не претерпит существенных изменений под влиянием циметидина или рифампицину, ингибитора и индуктора микросомальных оксидаз печени со смешанной функцией соответственно.

## **Показания**

Никорандил показан взрослым пациентам для симптоматического лечения стабильной стенокардии при недостаточной эффективности или плохой переносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии (таких как бета-блокаторы и/или антагонисты кальция) или при наличии противопоказаний к их применению.

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к никорандилу или к любой из вспомогательных веществ препарата;
- пациенты с шоком (включая кардиогенный шок), тяжелой гипотензией или дисфункцией левого желудочка с низким давлением наполнения или сердечной декомпенсации;
- применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5, поскольку это может привести к серьезному падению артериального давления (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);

- применение растворимых стимуляторов гуанилатциклазы (например, риоцигулату), поскольку это может привести к серьезному падению артериального давления (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- гиповолемия;
- острый отек легких;
- дети в возрасте до 18 лет;
- беременность и период кормления грудью;
- острый инфаркт миокарда;
- коллапс;
- нестабильная стенокардия, в том числе стенокардия Принцметала;
- хроническая сердечная недостаточность III или IV класса по классификации NYHA;
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин);
- АВ-блокада II и III степени;
- выраженная анемия;
- рефрактерная гиперкалиемия.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Одновременное применение никорандила и ингибиторов фосфодиэстеразы 5, таких как силденафил, тадалафил, варденафил, противопоказано, так как это может привести к серьезному падению артериального давления (синергический эффект) (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение растворимых стимуляторов гуанилатциклазы (таких как риоцигуат) противопоказано, так как это может привести к серьезному падению артериального давления.

Терапевтические дозы никорандила могут снижать артериальное давление у пациентов с артериальной гипотонией (см. Раздел «Противопоказания»).

В случае одновременного применения никорандила с антигипертензивными препаратами или другими лекарственными средствами, снижающими артериальное давление (например, вазодилататорами, трициклическими антидепрессантами, алкоголем), падение артериального давления может усиливаться.

Дапоксетин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим никорандил, из-за возможного уменьшения ортостатической толерантности.

Имеются сообщения о перфорации желудочно-кишечного тракта при одновременном применении никорандила и кортикостероидов. Рекомендуется с осторожностью рассматривать их одновременное применение в случае необходимости (см. Раздел «Особенности применения»).

У пациентов, которые одновременно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту, как в профилактических дозах для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний, так и с целью достижения противовоспалительного эффекта, существует повышенный риск тяжелых осложнений, таких как образование язв, перфораций и кровотечений желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Особенности применения»).

Рекомендуется с осторожностью применять никорандил в комбинации с другими лекарственными средствами, которые могут повышать уровень калия (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Циметидин (ингибитор CYP) или рифампицин (индуктор CYP3A4) не имеют существенного влияния на метаболизм никорандила. Никорандил не влияет на фармакодинамику аценокумарола.

## **Особенности применения**

### *Образование язв*

Сообщалось об образовании гастроинтестинальных язв, язв на коже и слизистых оболочках при применении никорандила (см. Раздел «Побочные реакции»).

### *Образование язв в желудочно-кишечном тракте*

У некоторых пациентов могут образовываться язвы вследствие приема никорандила. Они не поддаются лечению, большинство из них реагирует только на прекращение лечения никорандила. При образовании язв следует прекратить прием никорандила (см. Раздел «Побочные реакции»). Врачи должны осознавать важность своевременной диагностики язв, вызванных приемом никорандила, и необходимость быстрой отмены лечения никорандила в случае возникновения таких язв. Учитывая имеющуюся информацию период между началом применения никорандила и началом образования язв варьируется от короткого времени после начала лечения никорандила до нескольких лет.

Зафиксировано желудочно-кишечные кровотечения вследствие образования гастроинтестинальных язв в результате приема никорандила. У пациентов, одновременно принимающих ацетилсалициловую кислоту или НПВП, существует повышенный риск тяжелых осложнений, таких как желудочно-кишечное

кровотечение. Поэтому следует с осторожностью назначать ацетилсалициловую кислоту или НПВП одновременно с никорандила (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Язвы могут прогрессировать с развитием перфораций, свищей или абсцессов. У пациентов с дивертикулярной болезнью может существовать повышенный риск образования фистулы или перфорации кишечника во время лечения никорандила.

Имеются сообщения о перфорации желудочно-кишечного тракта при одновременном применении никорандила и кортикостероидов. Поэтому их одновременное применение следует рассматривать с осторожностью.

### *Язвы глаз*

Очень редко сообщали о развитии конъюнктивита, язв конъюнктивы и роговицы при применении никорандила. Пациенты должны получить информацию о признаках и симптомах язвы роговицы и находиться под наблюдением. В случае развития язв следует прекратить лечение никорандила (см. Раздел «Побочные реакции»).

### *Снижение артериального давления*

Следует с осторожностью применять никорандил в сочетании с другими лекарственными средствами, имеющими эффект снижения артериального давления (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

### *Сердечная недостаточность*

Из-за отсутствия данных рекомендуется с осторожностью применять никорандил пациентам с сердечной недостаточностью, класс NYHA III или IV.

### *Гиперкалиемия*

Очень редко сообщали о серьезных случаях гиперкалиемии при приеме никорандила. Никорандил следует с осторожностью применять в сочетании с другими лекарственными средствами, которые могут повышать уровень калия, особенно у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

### *Дети*

Никорандил в таблетках не рекомендуется применять детям, поскольку безопасность и эффективность его применения не установлены у этой группы пациентов.

#### *Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы*

Таблетки никорандила следует с осторожностью применять пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Никорандил действует частично через органический нитратный компонент молекулы. Метаболизм органических нитратов может вызвать образование нитрилов, которые могут вызвать метгемоглобинемию у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

*Это лекарственное средство содержит вспомогательное вещество манит, который может оказать мягкое слабительное действие.*

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Никорандил влияет на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Конечно, как и в случае с другими вазодилататорами, эффект падения артериального давления, а также головокружение и слабость, вызванные никорандилом, могут снижать способность управлять автотранспортом или работать с механизмами. Этот эффект может быть увеличен при сочетании с алкоголем или другими препаратами, снижающими артериальное давление (например, вазодилататорами, трициклическими антидепрессантами) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Поэтому пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами в случае возникновения таких симптомов.

#### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Данных о применении никорандила у беременных женщин нет или мало. В исследованиях на животных не было выявлено прямого или косвенного негативного влияния через репродуктивную токсичность.

Следует избегать применения никорандила как мера пресечения во время беременности.

*Период кормления грудью.* Исследования на животных показали, что никорандил в небольшом количестве попадает в грудное молоко. Неизвестно, выделяется никорандил в грудное молоко женщин, поэтому не рекомендуется принимать его во время кормления грудью.

*Репродуктивная функция.* Не существует достаточного количества данных о репродуктивной функции для оценки риска для людей.

## **Способ применения и дозы**

### *Дозировка*

Обычная терапевтическая доза составляет 10-20 мг 2 раза в сутки. Начальная доза составляет 10 мг 2 раза в сутки, желательно утром и вечером. В случае необходимости рекомендуется повышение дозы до 40 мг 2 раза в сутки в соответствии с потребностями пациента, его реакции и переносимости. Пациентам, склонным к появлению головной боли, можно применять более низкую начальную дозу - 5 мг 2 раза в сутки.

### *Пожилые пациенты*

Специальных требований по дозировке для пожилых пациентов нет, но, как и в случае со всеми лекарственными средствами, рекомендуется применять самую низкую эффективную дозу.

### *Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек*

Особых требований по дозировке препарата для пациентов с нарушениями функции печени и/или почек нет.

### *Способ применения*

Никорандил в таблетках применяют внутрь.

Таблетки следует принимать утром и вечером, запивая стаканом воды. Не следует измельчать или жевать таблетки.

Таблетку можно разделить на две половины.

Прием препарата не зависит от приема пищи.

## **Дети**

Никорандил в таблетках не рекомендуется для применения у пациентов детского возраста, поскольку безопасность и эффективность его применения у пациентов этой группы не установлена.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

В случае острой передозировки вероятной симптоматикой может быть периферическая вазодилатация с падением артериального давления и рефлекторной тахикардией.

### *Лечение*

Рекомендуются мониторинг сердечной функции и общие поддерживающие средства. Если это не помогает, рекомендуется увеличение объема циркулирующей плазмы за счет заменителей крови. В опасных для жизни ситуациях следует рассмотреть целесообразность назначения сосудосуживающих препаратов.

### **Побочные реакции**

Самая распространенная побочная реакция, о которой сообщали в клинических испытаниях - головная боль, возникал в более чем 30% пациентов, особенно в первые дни лечения, и стал причиной в большинстве случаев отмены препарата в исследованиях.

Постепенный подбор дозы позволяет снизить частоту головных болей (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Кроме того, во время постмаркетингового осмотра никорандила сообщали о серьезных побочных реакциях, включая язвы и их осложнения (см. Раздел «Особенности применения»).

Побочные реакции, которые отмечались при приеме никорандила, сведены в таблице по классу органов и систем органов и по частоте. Частота определяется следующим образом:

очень часто ( $\geq 1 / 10$ ); часто ( $\geq 1 / 100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1 / 1000 - < 1/100$ ); редко ( $\geq 1 / 10000 - < 1/1000$ ) очень редко ( $< 1/10000$ ) частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

В рамках каждой группы частота побочных реакций представлена в порядке убывания серьезности.

*Нарушение обмена веществ:* очень редко - гиперкалиемия (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль; часто - головокружение.

*Со стороны органа зрения:* очень редко - язвы роговицы, конъюнктивы, конъюнктивиты (см. Раздел «Особенности применения»); частота неизвестна - диплопия.

*Нарушения:* часто - увеличение частоты сердечных сокращений.

*Сосудистые нарушения:* часто - расширение сосудов кожи с приливами жара; нечасто - снижение артериального давления ( «Особенности применения»).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - тошнота, рвота редко - образование язв желудочно-кишечного тракта (стоматит, афтоз, язвы во рту, язвы языка, мелкие язвы кишечника, большие язвы кишечника, язвы ануса) (см. ниже и раздел «Особенности применения»); частота неизвестна - кишечные кровотечения (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны пищеварительной системы:* очень редко - нарушение функции печени, такие как гепатит, холестаз, желтуха.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* редко - сыпь, зуд очень редко - ангионевротический отек, язвы кожи и слизистой оболочки (главным образом перианальной язвы, язвы половых органов и парастомальные язвы) (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:* редко - миалгия.

*Общие нарушения и местные осложнения в месте введения:* часто - ощущение слабости.

*Описание отдельных побочных реакций*

*Образование язв в желудочно-кишечном тракте*

Сообщалось об осложнениях язв желудочно-кишечного тракта, такие как перфорация, свищ или образования абсцесса, что иногда приводило к гастроинтестинальному кровотечению и потере массы тела (см. Раздел «Особенности применения»).

*Дополнительная информация*

Кроме того, в процессе исследования IONA ( «Влияние никорандила стенокардией»), где никорандил применяли дополнительно к стандартной терапии пациентам со стабильной стенокардией и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, наблюдались такие побочные реакции с разной частотой:

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - ректальное кровотечение; нечасто - язвы в ротовой полости; очень редко - боль в животе.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто - ангионевротический отек.

*Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:* нечасто - миалгия.

### **Срок годности**

18 месяцев.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Дексель Лтд.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

ул. Дексель, 1, Ор Акива, 3060000, Израиль.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).