Dancor 10 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

10 mg-Tabletten: 1 Tablette enthält 10 mg Nicorandil.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Dancor 10 mg-Tabletten. Weiße, runde Tabletten mit abgerundeten Kanten, Bruchrille und Prägung EM 73. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.
Dancor 20 mg-Tabletten. Weiße, runde Tabletten mit abgerundeten Kanten, Bruchrille und Prägung EM 74. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dancor wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris bei erwachsenen Patienten ohne ausreichende Kontrolle mit First-Line-Therapien gegen Angina (wie etwa Betablockern und/oder Kalziumantagonisten) oder mit einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit für solche Therapien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der übliche therapeutische Dosisbereich ist 10 mg bis 20 mg zweimal täglich. Die übliche Initialdosis ist 10 mg zweimal täglich (bid) bevorzugt morgens und abends. Es wird empfohlen, die Dosis bei Bedarf je nach Erfordernissen, Ansprechen und Verträglichkeit auf bis zu 40 mg zweimal täglich zu titrieren. Bei Patienten, die besonders stark zu Kopfschmerzen neigen, kann eine niedrigere Initialdosis von 5 mg zweimal täglich angewendet werden.

Ältere Patienten

Es gibt keine speziellen Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten, jedoch wird wie bei allen Arzneimitteln der Einsatz der niedrigsten wirksamen Dosis empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion

Es gibt keine speziellen Dosisempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche

Dancor wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen ist.

Art der Anwendung

Dancor wird eingenommen.
Die Tabletten sollen morgens und abends unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Nicorandil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Schock (einschließlich kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie oder Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck oder kardialer Dekompensation.
- Anwendung von Phosphodiesterase-5-Hemmern, da dies zu einem schwerwiegenden Blutdruckabfall führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Anwendung von Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (wie Riociguat), da dies zu einem schwerwiegenden Blutdruckabfall führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Hypovolämie.
- akutes Lungenödem.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ulzerationen

Über gastrointestinale, Haut- und Schleimhautulzerationen wurde bei der Anwendung von Nicorandil berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Gastrointestinale Ulzerationen

Durch Nicorandil bedingte Ulzerationen können an verschiedenen Stellen beim selben Patienten auftreten. Diese erweisen sich als therapieresistent und sprechen zumeist nur auf einen Abbruch der Behandlung mit Nicorandil an. Falls Ulzerationen auftreten, sollte daher die Behandlung mit Nicorandil dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8). Ärzte sollten sich der Bedeutung einer rechtzeitigen Diagnose von durch Nicorandil bedingten Ulzerationen und eines raschen Absetzens der Behandlung mit Nicorandil im Falle eines Auftretens solcher Ulzerationen bewusst sein. Auf Grundlage verfügbarer Informationen kann nach Anwendungsbeginn von Nicorandil ein Auftreten von Ulzerationen entweder schon kurz nach Behandlungsbeginn mit Nicorandil stattfinden oder aber erst mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Nicorandil.
Gastrointestinale Blutungen in der Folge einer gastrointestinalen Ulzeration wurden unter Nicorandil berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure oder NSARs (nichtsteroidale Antiphlogistika) anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen wie etwa gastrointestinale Blutungen. Bei der Erwägung einer gemeinsamen Anwendung von Acetylsalicylsäure oder NSARs und Nicorandil ist daher entsprechende

Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).
Im fortgeschrittenen Stadium können sich diese Ulzera auch zu Perforationen, Fisteln oder Abszessen entwickeln. Bei Patienten mit Divertikulose könnte unter Behandlung mit Nicorandil ein besonders hohes Risiko für Fistelbildung oder Darmperforationen bestehen.
Gastrointestinale Perforationen in Verbindung mit einer gleichzeitigen Anwendung von Nicorandil und Kortikosteroiden wurden ebenfalls beschrieben. Bei Erwägung einer gleichzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden ist daher Vorsicht geboten.

Augenulzerationen

Sehr seltene Fälle von Konjunktivitis, Bindehautulkus und Hornhautulkus wurden in Verbindung mit Nicorandil beschrieben. Die Patienten sollten über die Zeichen und Symptome informiert werden und engmaschig auf Hornhautulzerationen überwacht werden. Im Falle von Ulkusbildung(en) sollte Nicorandil abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Blutdrucksenkung

Bei Anwendung von Nicorandil in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkender Wirkung ist entsprechende Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Herzinsuffizienz

Aufgrund fehlender Daten ist bei der Anwendung von Nicorandil bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV entsprechende Vorsicht geboten.

Hyperkaliämie

Unter Behandlung mit Nicorandil wurde in sehr seltenen Fällen eine schwere Hyperkaliämie beschrieben. Nicorandil sollte in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die die Kaliumspiegel erhöhen, vor allem bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung, mit entsprechender Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Trocknungsmittel

Die Tabletten sind empfindlich gegenüber Feuchtigkeit. Aus diesem Grunde sind die Patienten anzuweisen, die Tabletten bis zur Einnahme in den Blisterpackungen zu belassen. Jede Blisterpackung enthält neben den Nicorandil-Tabletten in einem speziell gekennzeichneten Streifen wirkstofffreie Tabletten mit Kieselsäuregel als Trockenmittel.
Die Patienten sind anzuweisen, dass diese Tabletten nicht eingenommen werden dürfen. Eine eventuelle versehentliche Einnahme dieser Trockensubstanz ist in der Regel zwar unbedenklich, kann aber einen falschen Einnahmemodus der wirkstoffhaltigen Tablette zur Folge haben.

Kinder und Jugendliche

Dancor wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen ist.

G6PD-Mangel

Dancor sollte bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel mit entsprechender Vorsicht angewendet werden. Nicorandil wirkt teilweise durch seine organische Nitrat-Gruppe. Die Metabolisierung organischer Nitrate kann zur Bildung von Nitriten führen, welche bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel eine Methämoglobinämie auslösen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Nicorandil und Phosphodiesterase-5-Hemmern, wie z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, ist kontraindiziert, da es zu einer schwerwiegenden Blutdrucksenkung kommen kann (synergistischer Effekt).
Die gleichzeitige Gabe von Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (wie Riociguat) ist kontraindiziert, da dies zu einem schwerwiegenden Blutdruckabfall führen kann.
Nicorandil kann in therapeutischen Dosen den Blutdruck senken.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Nicorandil mit anderen Antihypertensiva oder anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkenden Wirkungen (z.B. Vasodilatatoren, trizyklische Antidepressiva, Alkohol) kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärkt werden.
Dapoxetin sollte bei mit Nicorandil behandelten Patienten aufgrund einer möglichen Verminderung der orthostatischen Toleranz mit Vorsicht verschrieben werden.
Bei gleichzeitiger Gabe von Nicorandil und Kortikosteroiden ist Vorsicht geboten, da Fälle von gastrointestinalen Perforationen berichtet wurden.
Bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von NSARs einschließlich Acetylsalicylsäure sowohl zur kardiovaskulären Prophylaxe als auch entzündungshemmenden Anwendung besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen wie etwa gastrointestinale Ulzerationen, Perforationen und Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Nicorandil sollte in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die die Kaliumspiegel erhöhen können, mit entsprechender Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Die Metabolisierung von Nicorandil wird weder durch Cimetidin (ein CYP-Hemmer) noch Rifampicin (ein CYP3A4-Induktor) signifikant beeinflusst. Nicorandil hat keinen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Acenocumarol.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nicorandil bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).
Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Dancor während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass geringe Mengen an Nicorandil in die Muttermilch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Nicorandil beim Menschen in die Muttermilch übergeht, weshalb eine Anwendung von Dancor in der Stillzeit nicht empfohlen wird.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Fertilität vor, um das entsprechende Risiko beim Menschen abschätzen zu können (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dancor hat einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei anderen Vasodilatatoren können die blutdrucksenkenden Wirkungen sowie durch Nicorandil induzierter Schwindel und Schwächegefühl die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Diese Wirkung kann in Verbindung mit Alkohol oder mit der Anwendung von anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkender Wirkung (z.B. Vasodilatatoren, trizyklische Antidepressiva) verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten müssen daher darauf hingewiesen werden, keine Fahrzeuge oder Maschinen zu bedienen, falls diese Symptome auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Studien am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Kopfschmerzen, die bei mehr als 30 % der Patienten, besonders während der ersten Behandlungstage, auftraten und der häufigste Grund für einen Studienabbruch sind. Eine schrittweise Dosistitration kann die Häufigkeit dieser Kopfschmerzen möglicherweise verringern (siehe Abschnitt 4.2).
Zusätzlich wurden während der Nachbeobachtungszeit von Nicorandil über schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Ulzerationen und dadurch entstehende Komplikationen (siehe Abschnitt 4.4) berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen von Nicorandil sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend Systemorganklasse (gemäß MedDRA) und Häufigkeit gelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
				Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)	
Erkrankungen des Nervensystems					
Kopfschmerzen	Schwindel				
Augenerkrankungen					
				Hornhautulkus, Bindehautulkus, Konjunktivitis (siehe Abschnitt 4.4)	Doppeltsehen
Herzerkrankungen					
	Herzfrequenz-anstieg				
Gefäßerkrankungen					
	Kutane Gefäßerweiterung mit Hautrötung	Blutdruckabfall (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	Erbrechen, Übelkeit		Gastrointestinale Ulzera (Stomatitis, Aphthosis, Mund- und Zungenulzera, Dünndarmulzera, Dickdarmulzera,		Gastrointestinale Blutung (siehe Abschnitt 4.4)

			Analulzera) (siehe unten und Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen					
				Leberfunktions-störungen wie etwa Hepatitis, Cholestase oder Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
			Hautausschlag, Pruritus	Angioödeme, Haut- und Schleimhautulzera (hauptsächlich Perianalulzera, Genitalulzera sowie Parastomal-ulzera) (siehe Ab-schnitt 4.4)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
			Myalgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Schwächegefühl				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Gastrointestinale Ulzerationen
Es wurden Komplikationen aufgrund von gastrointestinalen Ulzera berichtet wie etwa Perforationen, Fisteln oder Abszessbildung, die manchmal zu gastrointestinalen Blutungen und Gewichtsverlust führten (siehe Abschnitt 4.4).
Weitere Angaben
Weiterhin wurden folgende Nebenwirkungen in einer unterschiedlichen Häufigkeit in einer klinischen Studie (IONA-Studie, Impact of Nicorandil in Angina) beschrieben, in der Nicorandil zusätzlich zu einer Standardtherapie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und hohem kardiovaskulärem Risiko angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.1).

	Häufig	***Gelegentlich***	***Sehr selten***
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
	Rektale Blutungen	Mundulzera	Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
		Angioödem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
		Myalgie	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome
Bei einer akuten Überdosierung ist aufgrund einer peripheren Vasodilatation mit einem Blutdruckabfall mit Reflextachykardie zu rechnen.
Therapie
Eine Überwachung der Herzfunktion und generelle unterstützende Maßnahmen werden empfohlen. Falls keine Besserung eintritt, ist eine Erhöhung des Plasmazirkulationsvolumens durch Flüssigkeitssubstitution indi-

ziert. In lebensbedrohenden Situationen sollte die Gabe von vasopressorischen Substanzen in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatatoren
ATC-Code: C01DX16

Wirkmechanismus

Nicorandil, ein Nicotinamidester, ist ein Vasodilatator mit zwei unterschiedlichen Wirkmechanismen, die zu einer Relaxation der glatten tonischen Gefäßmuskulatur im venösen und arteriellen Gefäßschenkel führen.
Es zeigt eine die Kaliumkanäle öffnende Wirkung. Diese Kaliumkanal-aktivierende Wirkung von Nicorandil führt zu einer Hyperpolarisierung der vaskulären Zellmembran. Dies bewirkt eine Relaxation der glatten tonischen Muskulatur des arteriellen Gefäßsystems. Daraus resultiert eine arterielle Dilatation und eine Verminderung der Nachlast (Afterload). Zusätzlich führt die Aktivierung der Kaliumkanäle zu kardioprotektiven Effekten durch Nachahmung des Ischämischen Preconditioning.
Durch seinen Nitratrest bewirkt Nicorandil zusätzlichüber einen Anstieg des intrazellulären zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) hauptsächlich im venösen Gefäßsystem eine Relaxation der glatten Muskelzellen. Dies führt zu einem gesteigerten Pooling im kapazitiven System mit einer Verminderung der Vorlast (Preload).

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Koronararterien werden auch direkt durch Nicorandil beeinflusst. Normale und stenotische Koronarsegmente werden durch Nicorandil dilatiert, ohne dass dadurch ein Steal-Phänomen hervorgerufen wird. Zusätzlich wird durch die Absenkung des enddiastolischen Drucks und der Wandspannung die extravaskuläre Komponente des Koronarwiderstandes herabgesetzt. Insgesamt ergeben sich daraus eine Verbesserung der O2-Bilanz im Myokard und eine verbesserte Durchblutung des Myokards in den poststenotischen Bezirken.
Sowohl in In-vitro- als auch in In-vivo-Untersuchungen zeigt Nicorandil auch eine deutliche spasmolytische Aktivität und kann koronare Spasmen, die durch Metacholin oder Noradrenalin ausgelöst werden, aufheben.
Nicorandil hat keinen direkten Einfluss auf die Kontraktilität des Myokards.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die IONA-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 5.126 Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris, die älter als 45 Jahre waren, mit einer Standardtherapie gegen Angina behandelt wurden und ein hohes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse aufwiesen, definiert entweder als 1) vorheriger Myokardinfarkt oder 2) Koronararterienbypass oder 3) eine durch Angiografie bestätigte Koronararterienerkrankung oder ein positiver Bewegungstest in den vorausgegangenen zwei Jahren, zusammen mit einem der folgenden Faktoren: Linksherzhypertrophie im EKG, linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 45 % oder ein enddiastolischer Durchmesser von > 55 mm, Alter ≥ 65 Jahre, Diabetes, Hypertonie, periphere Gefäßerkrankung oder zerebrovaskuläre Erkrankung. Patienten, die einen Sulfonylharnstoff erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da man nicht sicher war, ob diese Patienten von der Behandlung profitieren (Sulfonylharnstoff-Präparate haben das Potenzial, Kaliumkanäle zu schließen und so möglicherweise einigen Effekten von Nicorandil entgegenzuwirken). Die nachfolgende Beobachtungsdauer bis zur Endpunkt-Analyse lag bei 12 bis 36 Monaten, mit einem Mittelwert von 1,6 Jahren.
Der kombinierte primäre Endpunkt (Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit [KHK], nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder ungeplante stationäre Aufnahme aufgrund von kardiogenen Brustschmerzen) trat bei 337 (13,1 %) der mit 20 mg Nicorandil zweimal täglich behandelten Patienten auf, während er bei 398 (15,5 %) der Patienten auftrat, die Placebo erhielten (Hazard Ratio 0,83; 95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,72 bis 0,97; p = 0,014).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Nicorandil ist von 5 mg bis 40 mg linear.

Resorption

Nicorandil wird, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, nach oraler Verabreichung rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 75 %. Nicorandil unterliegt keinem signifikanten hepatischen First-Pass-Effekt.
Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden nach 30-60 Minuten erreicht. Die Plasmakonzentration (und die Fläche unter der Kurve [AUC]) zeigt eine lineare Dosisproportionalität.
Ein Steady-State wird bei wiederholter oraler Anwendung (zweimal tägliches Dosisschema) rasch erreicht (innerhalb von 4 bis 5 Tagen).
Im Steady-State liegt das Akkumulationsverhältnis (basierend auf AUC) für 20 mg-Tabletten bid bei etwa 2 und für 10 mg-Tabletten bid bei 1,7.

Verteilung

Die Verteilung des Arzneimittels innerhalb des Körpers bleibt, unabhängig von gegebenen Dosen innerhalb des therapeutischen Bereichs, unverändert.
Das Verteilungsvolumen von Nicorandil nach intravenöser (i.v.) Verabreichung liegt bei 1,04 l/kg Körpergewicht. Nicorandil wird nur schwach an humane Plasmaproteine gebunden (gebundene Fraktion schätzungsweise etwa 25 %).

Biotransformation

Nicorandil wird vorwiegend in der Leber durch Nitratabspaltung in eine Reihe von Verbindungen metabolisiert, die keine kardiovaskuläre Wirkung aufweisen. Im Plasma machte unverändertes Nicorandil 45,5 % der Gesamtexposition gegenüber dem radioaktiv markierten Wirkstoff aus, während es beim Alkohol-Metabolit N-(2-Hydroxyethyl)-Nicotinamid 40,5 % waren. Die anderen Metaboliten waren für die restlichen 20 % der Gesamtexposition gegenüber dem radioaktiv markierten Wirkstoff verantwortlich.
Ausgeschieden wird Nicorandil über den Urin hauptsächlich in Form seiner Metaboliten, da von der verabreichten Dosis weniger als 1 % im menschlichen Urin als Ausgangssubstanz vorkommt (0-48 Stunden). N-(2-Hydroxyethyl)-Nicotinamid ist der am häufigsten vorkommende Metabolit (etwa 8,9 % der verabreichten Dosis innerhalb von 48 Stunden), gefolgt von Nicotinursäure (5,7 %), Nicotinamid (1,34 %), N-Methyl-Nicotinamid (0,61 %) und Nicotinsäure (0,40 %). Diese Metaboliten stellen den Hauptabbauweg von Nicorandil dar.

Elimination

Die Abnahme der Plasmakonzentrationen erfolgt in zwei Phasen:

– einer raschen Phase mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Stunde, die 96 % der Plasmaexposition betrifft;
– einer langsamen Eliminationsphase, die bei einer oralen Dosis von 20 mg zweimal täglich nach etwa 12 Stunden einsetzt.

Nach einer intravenösen Dosisgabe von 4-5 mg (5-minütige Infusion) lag die Gesamtkörperclearance bei etwa 40-55 l/Stunde.
Nicorandil und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden, während die Ausscheidung im Faeces sehr gering ist.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patientenpopulationen mit besonderem Risiko wie etwa älteren Patienten, Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz konnten keine klinisch relevanten Veränderungen des pharmakokinetischen Profils von Nicorandil festgestellt werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Nicorandil dürfte weder durch Cimetidin noch durch Rifampicin bzw. einen Inhibitor und einen Induktor von mikrosomalen Mischfunktion-Oxidasen der Leber signifikant verändert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Beeinträchtigung der Fertilität

Fertilitätsstudien zeigten keine Wirkungen auf die Paarungsfähigkeit männlicher oder weiblicher Ratten, es wurde allerdings bei hohen Dosen eine Verringerung der Zahl lebender Föten und Implantationsstellen beobachtet. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden histopathologische Veränderungen der Testes (verminderte Zahl spermatogener Zellen) festgestellt. Weitere Untersuchungen zur testikulären Toxizität zeigten einen verminderten Blutfluss in den Testes und verminderte Blutspiegel von Testosteron. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die durch Nicorandil bedingte testikuläre Toxizität mit einer anhaltenden Verminderung des Blutflusses durch eine Reduktion des Herzminutenvolumens in Zusammenhang steht. Nach dem Abbruch der Behandlung wurde nach 4 Wochen eine Erholung von der durch Nicorandil bedingten testikulären Toxizität festgestellt; dies ist auch ein Zeichen dafür, dass die beobachteten Veränderungen reversibel sind.

Embryotoxizität und peri- und postnatale Toxizität

Bei trächtigen Ratten passierte nach der Verabreichung von radioaktiv markiertem Nicorandil die Radioaktivität die Plazenta.
Nach einer Exposition mit Nicorandil in Dosen, die für die Muttertiere toxisch waren, wurde bei Ratten und Kaninchen eine Embryotoxizität beobachtet. Es gab keine Hinweise auf eine Teratogenität (Ratten und Kaninchen) oder auf eine abnormale prä- oder postnatale körperliche oder verhaltensmäßige Entwicklung (Ratten).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Croscarmellose-Natrium
Stearinsäure
Mannitol (E-421)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Die Tabletten sind außerhalb der Packung eine Woche (7 Tage) haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung mit Trockenmittelfilmtabletten (Kieselgel):

Aluminium-Deckfolie heißsiegelfähig lackiert (PVC (Vinylacetat-modifiziert), PVDC, Acrylharz), lebensmittelzulässig.
Aluminium-Bodenfolie, PVC-beschichtet, lebensmittelzulässig.
20, 30, 50 und 60 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Merck Gesellschaft mbH.
Zimbagasse 5
1147 Wien

8. Zulassungsnummer

1–20773

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. Februar 1995 / 5. Mai 2011.

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.