

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nicolan 10 mg-Tabletten  
Nicolan 20 mg-Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Nicolan 10 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 10 mg Nicorandil.

#### Nicolan 20 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 20 mg Nicorandil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

#### Nicolan 10 mg-Tabletten

Weißer, runde Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung „10“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Nicolan 20 mg-Tabletten

Weißer, runde Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung „20“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Nicolan wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris bei erwachsenen Patienten ohne ausreichende Kontrolle mit First-Line-Therapie 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 Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion.

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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 den Wirkstoff 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 auf einen Abbruch der Behandlung mit Nicorandil an. Falls Ulzerationen auftreten, soll daher die Behandlung mit Nicorandil dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8). Ärzte müssen 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 (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure oder NSAR (nicht-steroidale Antiphlogistika) anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen wie etwa gastrointestinale Blutungen. Bei der Erwägung einer gemeinsamen Anwendung von Acetylsalicylsäure oder NSAR und Nicorandil ist daher entsprechende Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Im fortgeschrittenen Stadium können sich diese Ulzerationen auch zu Perforationen, Fisteln oder Abszessen entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). 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 sind über die Zeichen und Symptome zu informieren und sollen engmaschig auf Hornhautulzerationen überwacht werden. Im Falle von Ulkusbildung(en) soll 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 Abschnitte 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 soll 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

Jede Blisterverpackung 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 Tabletten zur Folge haben.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### G6PD-Mangel

Nicolan soll 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 blutdrucksenkender Wirkung (z.B. Vasodilatoren, trizyklische Antidepressiva, Alkohol) kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärkt werden.

Dapoxetin soll 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 NSAR 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 soll 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 Nicorandil 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 Nicorandil 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**

Nicorandil hat einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei anderen Vasodilatoren 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. Vasodilatoren, 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
	Abszess (Hautabszess)	Abszess (anal, genital oder andere gastro-intestinale Bereiche) (siehe unten und Abschnitt 4.4)			
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
				Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Kopfschmerzen	Schwindel				
<b>Augenerkrankungen</b>					
		Hornhautulkus, Bindehautulkus, Konjunktivitis (siehe Abschnitt 4.4)			Doppeltssehen
<b>Herzerkrankungen</b>					
	Herzfrequenzanstieg				
<b>Gefäßerkrankungen</b>					
	Kutane Gefäßerweiterung mit Hautrötung	Blutdruckabfall (siehe Abschnitt 4.4)			
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
	Divertikulitis, Gastro-intestinale Blutung, Gastro-intestinale Ulzera (Stomatitis, Aphthosis, Mund- und Zungenulzera, Dünndarmulzera, Dickdarm-	Gastrointestinale Perforation, Fistel (anal, genital, gastro-intestinal und Hautfistel) (siehe unten und Abschnitt 4.4)			

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
	ulzera, Analulzera) (siehe unten und Abschnitt 4.4), Erbrechen, Übelkeit				
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
				Leberfunktionsstörungen wie etwa Hepatitis, Cholestase oder Ikterus	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					
	Haut- und Schleimhautulzera (hauptsächlich Perianalulzera, Genitalulzera sowie Parastomalulzera) (siehe Abschnitt 4.4)		Hautausschlag, Pruritus	Angioödeme	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>					
			Myalgie		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
	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

Weiters 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
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Rektale Blutungen	Mundulzera	Abdominalschmerz
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Angioödem	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		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 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 indiziert. 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 Vasodilatoren  
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 Kaliumkanäle öffnende Wirkung. Die 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 zusätzlich über 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 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 O<sub>2</sub>-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, Placebo-kontrollierte 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  $\leq 45\%$  oder ein enddiastolischer Durchmesser von  $> 55$  mm, Alter  $\geq 65$  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 bis 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 bis 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 Plasmakonzentration 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 Stunde einsetzt.

Nach einer intravenösen Dosisabgabe von 4 bis 5 mg (5-minütige Infusion) lag die Gesamtkörperclearance bei etwa 40 bis 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, Gentoxizität 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**

Stearinsäure  
Vorverkleisterte Maisstärke  
Croscarmellose-Natrium  
Mannitol (E 421)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Jeder Blisterstreifen soll nach dem Öffnen innerhalb von 30 Tagen verwendet werden.

Halbierte und ganze Tabletten können bis zu 7 Tage auch außerhalb der Blisterpackung (z.B. in einer Tablettenbox) aufbewahrt werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 30 und 60 Tabletten.

Jede Tablette in der Blisterpackung ist in Verbindung mit einem feuchteabsorbierenden Molekularsieb.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Nicolan 10 mg-Tabletten: 1-29248

Nicolan 20 mg-Tabletten: 1-29249

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2020

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.