

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nicorandil Double-e Pharma 10 mg tabletten
Nicorandil Double-e Pharma 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nicorandil Double-e Pharma 10 mg tabletten:
Elk tablet bevat 10 mg nicorandil.

Nicorandil Double-e Pharma 20 mg tabletten:
Elk tablet bevat 20 mg nicorandil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

10 mg: Witte, ronde tablet, met een breukstreep aan de ene kant en de inscriptie '10' aan de andere kant.

20 mg: Witte, ronde tablet, met een breukstreep aan de ene kant en de inscriptie '20' aan de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nicorandil Double-e Pharma is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van stabiele angina pectoris bij volwassenen die onvoldoende onder controle is, of een contraindicatie heeft voor of intolerant zijn voor eerstelijnsbehandeling voor angina pectoris (zoals bètablokkers en/of calciumantagonisten).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het gebruikelijke therapeutisch bereik is 10 tot 20 mg tweemaal daags. De gebruikelijke aanvangsdosis is 10 mg tweemaal daags, bij voorkeur in de ochtend en in de avond. Aanbevolen wordt om indien noodzakelijk de dosis in overeenstemming met de behoeften van de patiënt, de respons en de verdraagbaarheid op te titreren tot 40 mg tweemaal daags. Een lagere aanvangsdosis van 5 mg tweemaal daags kan worden gebruikt bij patiënten die specifiek gevoelig zijn voor het krijgen van hoofdpijn.

Ouderen

Er zijn geen speciale dosisvereisten voor oudere patiënten, maar net als bij alle geneesmiddelen het geval is, wordt gebruik van de laagste effectieve dosis aanbevolen.

Patiënten met een lever- en/of een nierfunctiestoornis

Er zijn geen speciale doseringsvereisten voor patiënten met een lever- en/of een nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Nicorandil Double-e Pharma wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten, omdat de veiligheid en werkzaamheid ervan niet zijn vastgesteld in deze patiëntengroep.

Wijze van toediening

Nicorandil Double-e Pharma wordt oraal toegediend.

De tabletten moeten in de ochtend en in de avond met wat vloeistof in hun geheel worden doorgeslikt.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten met shock (inclusief cardiogene shock), ernstige hypotensie of linkerventrikeldisfunctie met een lage vuldruk of cardiale decompensatie
- Gebruik van fosfodi-esterase-5-remmers, omdat dit kan leiden tot een ernstige daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.5)
- Gebruik van oplosbare guanylaatcyclasestimulators (zoals riociguat), omdat het kan leiden tot een ernstige daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.5)
- Hypovolemie
- Acut pulmonaal oedeem

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ulceraties

Gastro-intestinale ulceraties, ulceraties van de huid en de slijmvliezen zijn gemeld met nicorandil (zie rubriek 4.8).

- Gastro-intestinale ulceraties

Door nicorandil geïnduceerde ulceratie kan op verschillende plaatsen bij dezelfde patiënt voorkomen. Deze ulceratie is resistent tegen behandeling en de meeste reageren alleen op stopzetting van nicorandil. Indien er ulceratie optreedt, dient de behandeling met nicorandil permanent te worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Artsen en andere zorgverleners dienen zich bewust te zijn van het belang van vroege diagnose van door nicorandil geïnduceerde ulceratie en van het onmiddellijk stopzetten van de behandeling met nicorandil in geval van dergelijke ulceratie. Op basis van de beschikbare informatie kan de tijd tussen de start van de behandeling met nicorandil en het ontstaan van ulceratie variëren van kort na de start tot enkele jaren na de start van de behandeling met nicorandil.

Bij gebruik van nicorandil is gastro-intestinale bloeding secundair aan gastro-intestinale ulceratie gemeld. Patiënten die gelijktijdig acetylsalicylzuur of niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (Non Steroid Anti Inflammatory Drugs, NSAID's) gebruiken, hebben een verhoogd risico op ernstige complicaties, zoals gastro-intestinale bloeding. Wanneer gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur of NSAID's en nicorandil wordt overwogen, is daarom voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.5).

In een gevorderd stadium kunnen de gastro-intestinale ulceraties zich ontwikkelen tot een perforatie, fistel of abces. Patiënten met diverticulaire ziekte hebben mogelijk een extra risico op fistelvorming of darmperforatie tijdens behandeling met nicorandil.

Maag-darmperforaties in de context van gelijktijdig gebruik van nicorandil en corticosteroïden zijn gemeld. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer gelijktijdig gebruik van corticosteroïden wordt overwogen.

- Ulceraties van het oog

Bij gebruik van nicorandil zijn conjunctivitis en ulceratie van het bindvlies en het hoornvlies zeer zelden gemeld. Patiënten moeten op de hoogte worden gesteld van de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op ulceraties van het hoornvlies. Indien ulceratie optreedt, dient de behandeling met nicorandil te worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Daling van de bloeddruk

Voorzichtigheid is geboden als nicorandil wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend effect (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Hartfalen

Door gebrek aan gegevens is voorzichtigheid geboden bij gebruik van nicorandil bij patiënten met hartfalen klasse NHYA III of IV.

Hyperkaliëmie

Ernstige hyperkaliëmie is zeer zelden gemeld bij gebruik van nicorandil. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van nicorandil in combinatie met andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen, met name bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Droogmiddel

De tabletten zijn gevoelig voor vocht. Patiënten wordt daarom geadviseerd de tabletten tot gebruik in de blisterverpakking te bewaren. Naast de nicorandiltabletten bevat elke blisterverpakking actieve silicageltabletten als droogmiddel in een apart blistersegment, dat als zodanig is geëtiketteerd. Patiënten wordt geadviseerd deze tabletten niet in te nemen. Hoewel accidentele inname van een droogmiddel meestal onschadelijk is, kan het de geplande inname van de actieve tabletten beïnvloeden.

Pediatrische patiënten

Nicorandil Double-e Pharma wordt niet aanbevolen voor pediatrische patiënten, aangezien de veiligheid en werkzaamheid bij deze patiëntengroep niet zijn onderzocht.

G6PD-deficiëntie

Nicorandil Double-e Pharma dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie. Nicorandil werkt deels via de organische nitraatgroep. Het metabolisme van organische nitraten kan leiden tot de vorming van nitrieten, wat methemoglobinemie kan veroorzaken bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gelijktijdig gebruik van nicorandil en fosfodiësterase-5-remmers zoals sildenafil, tadalafil en vardenafil is gecontra-indiceerd omdat dit kan leiden tot een ernstige bloeddrukdaling (synergetisch effect). Het gelijktijdig gebruik van oplosbare

guanylaatcyclasestimulatoren (zoals riociguat) is gecontra-indiceerd omdat dit kan leiden tot een ernstige bloeddrukval.

Therapeutische doses nicorandil kunnen de bloeddruk verlagen.

Als nicorandil gelijktijdig wordt gebruikt met antihypertensiva of andere geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend effect (bijv. vaatverwijders, tricyclische antidepressiva, alcohol), kan het bloeddrukverlagende effect versterkt worden.

Dapoxetine dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten die nicorandil gebruiken vanwege een mogelijk verminderde orthostatische tolerantie.

Gastro-intestinale perforaties zijn gemeld in verband met gelijktijdige behandeling met nicorandil en corticosteroïden. Voorzichtigheid is geboden indien gelijktijdige behandeling wordt overwogen.

Bij patiënten die NSAID's, waaronder acetylsalicylzuur, gebruiken ter preventie van hart- en vaatziekten en in ontstekingsremmende doseringen, bestaat er een verhoogd risico op ernstige complicaties zoals gastro-intestinale ulceratie, perforatie en bloedingen (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden als nicorandil wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Het metabolisme van nicorandil wordt niet significant beïnvloed door cimetidine (een CYP-remmer) of rifampicine (een CYP3A4-inductor). Nicorandil heeft geen invloed op de farmacodynamiek van acenocoumarol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van nicorandil bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg is het beter om Nicorandil Double-e Pharma tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding:

Dierstudies hebben aangetoond dat nicorandil in kleine hoeveelheden in de melk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of nicorandil in de moedermelk wordt uitgescheiden; daarom wordt het gebruik van Nicorandil Double-e Pharma afgeraden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid:

Er zijn onvoldoende gegevens over vruchtbaarheid om het risico bij mensen te beoordelen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nicorandil Double-e Pharma beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Net als bij andere vaatverwijders kunnen zowel het bloeddrukverlagende effect als de duizeligheid en zwakte die door nicorandil worden veroorzaakt, de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Dit effect kan versterkt worden in

combinatie met alcohol of andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen (bijv. vaatverwijders, tricyclische antidepressiva) (zie rubriek 4.5). Daarom dient de patiënt te worden geadviseerd geen voertuig te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking die in klinische studies werd gemeld, is hoofdpijn. Deze bijwerking trad op bij meer dan 30% van de patiënten, vooral tijdens de eerste dagen van de behandeling, en was verantwoordelijk voor de meeste stopzettingen van de studie. Geleidelijke dosistitratie kan de frequentie van hoofdpijn verminderen (zie rubriek 4.2).

Daarnaast werden er ernstige bijwerkingen gemeld, waaronder ulceraties en gerelateerde complicaties (zie rubriek 4.4), tijdens het postmarketingtoezicht op nicorandil.

Tabel met bijwerkingen

De frequentie van de gemelde bijwerkingen van nicorandil staat in de onderstaande tabel vermeld, gesorteerd op systeem/orgaanklasse (volgens MedDRA) en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De ernstigste bijwerkingen staan bovenaan.

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Hyperkaliëmie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid				
Oogaandoeningen					Ulceraties van het hoornvlies, conjunctiva-ulcus, conjunctivitis (zie rubriek 4.4)	Diplopie
Hartaandoeningen		Versnelde hartslag				
Bloedvat-aandoeningen		Cutane vasodilatatie met blozen	Daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.4)			
Maagdarmsstelselaandoeningen		Braken, misselijkheid		Gastro-intestinale ulceraties (stomatitis, aften, mondzweren, tongzweren, dunne darmzweren, dikke darmzweren, anale ulcera)		Gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4)

				(zie hieronder en rubriek 4.4)		
Lever- en galaandoeningen					Leveraandoeningen, zoals hepatitis, cholestase of geelzucht	
Huid- en onderhuidaandoeningen				Uitslag, jeuk	Angio-oedeem, huid- en slijmvliesulceraties (voornamelijk perianale, genitale en parastomale ulceraties) (zie rubriek 4.4)	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Spierpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Gevoel van zwakte				

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gastro-intestinale ulceraties

Er zijn complicaties van gastro-intestinale ulceraties gemeld, zoals perforatie, fistels of abcesvorming, die soms leiden tot gastro-intestinale bloedingen en gewichtsverlies (zie rubriek 4.4).

Verdere informatie

Daarnaast zijn de volgende bijwerkingen met wisselende frequenties gemeld in de IONA (*Impact of Nicorandil in Angina*) -studie, waarbij nicorandil werd gebruikt als aanvulling op de standaardtherapie bij patiënten met stabiele angina pectoris en met een hoog risico op cardiovasculaire events (zie rubriek 5.1).

	Vaak	Soms	Zeer zelden
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Rectale bloeding	Mond-ulcus	Buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angio-oedeem	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierpijn	

Melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen:

De meest waarschijnlijke symptomen van acute overdosering zijn perifere vasodilatatie met een

daling van de bloeddruk en reflextachycardie.

Behandeling:

Monitoring van de hartfunctie en algemene ondersteunende maatregelen worden aanbevolen. Indien dit niet effectief is, wordt aanbevolen het circulerende plasmavolume te verhogen door middel van vochtvervanging. In levensbedreigende situaties dient toediening van vasopressoren te worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: C01DX16. Vasodilatoren die voor hartaandoeningen worden gebruikt.

Werkingsmechanisme

Nicorandil, een nicotinamide-ester, is een vasodilator met een dubbel werkingsmechanisme, wat resulteert in ontspanning van de gladde spiercellen in zowel de veneuze als de arteriële bloedvaten.

Het werkt door het openen van kaliumkanalen. Deze activering van kaliumkanalen induceert vasculaire hyperpolarisatie van het celmembraan met een arteriële spierverslappende werking, wat resulteert in arteriële vasodilatatie en een vermindering van de *afterload*. Bovendien resulteert activering van kaliumkanalen in cardioprotectieve effecten die lijken op ischemische preconditionering.

Dankzij de nitraatgroep heeft nicorandil ook een ontspannend effect op de gladde spiercellen, met name in het veneuze systeem, via een toename van intracellulair cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP). Dit resulteert in verwijding van de capillaire vaten en een vermindering van de *preload*.

Farmacodynamische effecten

Nicorandil heeft een direct effect op de kransslagaders, zowel op normale als op stenotische segmenten, zonder het "stealfenomeen" te veroorzaken. Bovendien zorgt de verlaging van de einddiastolische druk en de wandspanning ervoor dat het extravasculaire deel van de vaatweerstand afneemt. Dit resulteert uiteindelijk in een verbeterde zuurstofbalans in het myocard en een verbeterde bloedstroom in poststenotische delen van het myocard.

Bovendien heeft nicorandil spasmolytische activiteit aangetoond in zowel *in vitro* als *in vivo* studies en heft het coronaire spasmen op die worden veroorzaakt door methacholine of noradrenaline. Nicorandil heeft geen direct effect op de contractiliteit van het myocard.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De IONA-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onder 5.126 patiënten ouder dan 45 jaar met chronische stabiele angina pectoris, die de standaardbehandeling voor angina pectoris kregen en die een hoog risico liepen op cardiovasculaire events, gedefinieerd als: 1) eerder myocardinfarct of 2) een coronaire bypassoperatie of 3) coronaire hartziekte bevestigd door angiografie of door een positieve inspanningstest binnen de afgelopen twee jaar, samen met een van de volgende: linkerventrikelhypertrofie op ECG, linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 45\%$ of einddiastolische dimensie > 55 mm, leeftijd ≥ 65 , diabetes, hypertensie, perifere vaatziekte of cerebrovasculaire ziekte. Patiënten die een sulfonylureumderivaat kregen, werden uitgesloten van de studie, omdat men aannam dat deze patiënten geen baat zouden hebben bij de behandeling (sulfonylureumderivaten kunnen kaliumkanalen blokkeren en kunnen

sommige effecten van nicorandil tegenwerken). De follow-up van de studie tot aan de eindpuntanalyse bedroeg 12 tot 36 maanden, met een gemiddelde van 1,6 jaar.

Het primaire samengestelde eindpunt (overlijden aan coronaire hartziekte (CHZ), niet-fataal myocardinfarct of ongeplande ziekenhuisopname vanwege hartpijn op de borst) trad op bij 337 (13,1%) van de patiënten die tweemaal daags 20 mg nicorandil kregen, vergeleken met 389 (15,5%) van de patiënten die placebo kregen (hazard ratio 0,83; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,72 tot 0,97; $p=0,014$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van nicorandil is lineair bij doses van 5 mg tot 40 mg.

Absorptie

Nicorandil wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en is onafhankelijk van voedselinname. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 75%. Er is geen significant *first-pass-effect* in de lever. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt na ongeveer 30-60 minuten.

De plasmaconcentratie (en de oppervlakte onder de curve (AUC)) zijn lineair evenredig met de dosis. De *steady state* wordt snel bereikt (binnen 4-5 dagen) bij herhaalde orale toediening (tweemaal daags). Bij *steady state* is de accumulatiefactor (gebaseerd op de AUC) ongeveer 2 voor 20 mg tweemaal daags en 1,7 voor 10 mg tweemaal daags.

Distributie

De distributie van het geneesmiddel in het lichaam blijft stabiel binnen het therapeutische bereik, ongeacht de dosis. Het distributievolume van nicorandil na intraveneuze (i.v.) toediening bedraagt 1,04 l/kg lichaamsgewicht.

Nicorandil is slechts licht gebonden aan humane plasma-eiwitten (de gebonden fractie wordt geschat op ongeveer 25%).

Biotransformatie

Nicorandil wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door denitrificatie tot een aantal metabolieten zonder cardiovasculaire activiteit. In plasma was onveranderd nicorandil goed voor 45,5% van de radioactieve AUC en de alcoholmetabooliet N-(2-hydroxyethyl)-nicotinamide voor 40,5%. De overige metabolieten waren goed voor de resterende 20% van de radioactieve AUC.

Nicorandil wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden als metabolieten, waarbij het onveranderde geneesmiddel minder dan 1% van de toegediende dosis in humane urine (0-48 uur) vertegenwoordigt.

N-(2-hydroxyethyl)-nicotinamide is de meest prominente metabooliet (ongeveer 8,9% van de toegediende dosis binnen 48 uur), gevolgd door nicotinurinezuur (5,7%), nicotinamide (1,34%), N-methylnicotinamide (0,61%) en nicotinezuur (0,40%). Deze metabolieten zijn verantwoordelijk voor het grootste deel van het metabolisme van nironadil.

Eliminatie

De afname van de plasmaconcentratie vindt plaats in twee fasen:

- Een snelle eliminatiefase met een halfwaardetijd van ongeveer 1 uur, die 96% van de plasmaconcentratie uitmaakt.
- Een langzame eliminatiefase, die ongeveer 12 uur na een dosis van 20 mg tweemaal daags optreedt.

Na intraveneuze toediening van 4-5 mg (infusie van 5 minuten) bedroeg de totale klaring

ongeveer 40-55 l/u.

Nicorandil en zijn metabolieten worden voornamelijk via de urine uitgescheiden, waarbij de uitscheiding in de feces zeer langzaam verloopt.

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen klinisch relevante veranderingen in het farmacokinetische profiel van nicorandil waargenomen bij risicogroepen zoals ouderen, patiënten met leveraandoeningen en patiënten met chronisch nierfalen.

Farmacokinetische interacties

Het metabolisme van nicorandil lijkt niet significant te worden beïnvloed door cimetidine of rifampicine, die respectievelijk een remmer en een inductor zijn van microsomale oxidasen met gemengde functie in de lever.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Verminderde vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsstudies lieten geen effect zien op de paringsprestaties bij mannelijke of vrouwelijke ratten, maar een verminderd aantal levende foetussen en implantatieplaatsen werd waargenomen bij hoge doses. Histopathologische testiculaire veranderingen (verminderd aantal zaadcellen) werden opgemerkt in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering. Verdere verkennende studies naar testiculaire toxiciteit toonden een verminderde bloeddorstrooming in de testis en een verlaagde testosteronconcentratie in het bloed. Deze resultaten suggereren dat testiculaire toxiciteit veroorzaakt door nicorandil verband houdt met een aanhoudend verminderde bloeddorstrooming als gevolg van een verlaagd hartminuutvolume. Na stopzetting van de behandeling werd na 4 weken herstel van de door nicorandil geïnduceerde testiculaire toxiciteit waargenomen, wat aangeeft dat de waargenomen veranderingen reversibel zijn.

Embryotoxiciteit en peri- en postnatale toxiciteit

Radioactiviteit passeerde de placenta bij drachtige ratten na toediening van radioactief gelabeld nicorandil.

Na blootstelling aan nicorandil in maternaal toxische doses werd embryotoxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. Er waren geen aanwijzingen voor teratogeniteit (rat en konijn) of een abnormale fysieke of gedragsmatige ontwikkeling vóór of na de geboorte (rat).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel
Croscarmellose-natrium
Stearinezuur
Mannitol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

De blisterverpakking moet binnen 30 dagen na opening worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu-bliester.

In de blisterverpakking zit elke tablet samen met een droogmiddel.

De blisterverpakkingen zijn verpakt in doosjes van 30 of 60 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Slik het droogmiddel niet in en verwijder het niet uit de verpakking. Het droogmiddel is rood gemarkeerd aan het uiteinde van de blisterverpakking.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Double-E Pharma Ltd.
5th Floor, Block A
The Atrium, Blackthorn Road
D18 F5X2 Sandyford, Dublin 18
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 10 mg: RVG 136661

RVG 20 mg: RVG 136662

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juni 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST