

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ikorel 10 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Ikorel 10 mg bevat 10 mg nicorandil.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Wit tot gebroken wit, rond van vorm met gefacetteerde randen, met aan één kant een breukstreep en aan de andere kant "IK 10" ingeslagen.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ikorel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de symptomatische behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris die onvoldoende onder controle is of die een contra-indicatie of een intolerantie hebben voor eerstelijns anti-angina-behandelingen (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 (bid), 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 doseringvereisten voor patiënten met een lever- en/of een nierfunctiestoornis.

#### *Pediatrische patiënten*

Ikorel wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten, omdat de veiligheid en werkzaamheid ervan niet zijn vastgesteld in deze patiëntengroep.

### Wijze van toediening

Ikorel wordt oraal toegediend.

De tabletten moeten in de ochtend en in de avond met wat vloeistof in hun geheel worden doorgeslikt. De toediening is onafhankelijk van de voedselinname.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor nicorandil of voor één 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 guanylaatcyclasestimulato(r)s (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 ulceraties kunnen bij dezelfde patiënt op verschillende plaatsen optreden. Ze zijn refractair voor behandeling en reageren doorgaans alleen op staking van de behandeling met nicorandil. Indien ulceratie optreedt, dient de behandeling met nicorandil definitief te worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten zich bewust zijn van het belang van een tijdige diagnose van door nicorandil geïnduceerde ulceraties en van een snelle stopzetting van de nicorandil-behandeling bij het optreden van dergelijke ulceraties. Op basis van beschikbare informatie varieert de tijd tussen de start van gebruik van nicorandil en het ontstaan van ulceratie van kort na de start van de behandeling met nicorandil tot verscheidene jaren na de start van 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 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

In zeer zeldzame gevallen is bij gebruik van nicorandil ernstige hyperkaliëmie gemeld. Voorzichtigheid is geboden wanneer nicorandil wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels mogelijk verhogen, met name bij patiënten met een matig ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

#### Desiccans

De tabletten zijn gevoelig voor vocht; daarom moet de patiënten worden verteld dat zij de tabletten tot het innemen in hun blisterverpakking moeten bewaren. Naast de nicorandil tabletten bevat elke blister silicagelcapsules zonder actieve stof als droogmiddel in een afzonderlijk blistersegment dat als zodanig is aangegeven. De patiënten moet worden verteld dat zij deze droogmiddelcapsule niet moeten innemen. Hoewel onbedoelde inname van dit droogmiddel (capsule) meestal onschadelijk is, kan het de geplande inname van de actieve tabletten veranderen.

#### Pediatrische patiënten

Ikorel wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten, omdat de veiligheid en werkzaamheid ervan niet zijn vastgesteld in deze patiëntengroep.

#### G6PD-deficiëntie

Ikorel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie. Nicorandil werkt in delen via de functionele groep organisch nitraat. Het metabolisme van organisch nitraat kan leiden tot de vorming van nitrieten die methemoglobinemie kunnen opwekken bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van nicorandil en fosfodiësterase-5-remmers, bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil, is gecontra-indiceerd, omdat het kan leiden tot een ernstige daling van de bloeddruk (synergisch effect).

Gelijktijdig gebruik van een oplosbare guanylaatcyclasestimulator (zoals riociguat) is gecontra-indiceerd, omdat het kan leiden tot een ernstige daling van de bloeddruk.

Therapeutische doses van 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 bloeddrukverlagend effect worden verhoogd.

Dapoxetine moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven bij patiënten die nicorandil gebruiken, vanwege mogelijk verminderde orthostatische tolerantie.

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

Bij patiënten die gelijktijdig NSAID's toegediend krijgen, waaronder acetylsalicylzuur voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en anti-inflammatoire doses, bestaat er een verhoogd risico op ernstige complicaties, zoals gastro-intestinale ulceratie, perforatie en hemorragie (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van nicorandil in combinatie met andere medische

producten die de kaliumwaarden kunnen verhogen (zie rubriek 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 een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nicorandil bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van Ikorel te vermijden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat nicorandil in kleine hoeveelheden in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien niet bekend is of nicorandil bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden, wordt het gebruik van Ikorel tijdens de borstvoeding niet aanbevolen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar om een inschatting te kunnen maken van het risico bij mensen (zie rubriek 5.3).

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

Ikorel is van invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Net als andere vasodilatoren kunnen bloeddrukverlagende effecten evenals duizeligheid en een gevoel van zwakte geïnduceerd door nicorandil de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen doen verminderen. Dit effect kan sterker worden in combinatie met alcohol of andere geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend effect (bijv. vasodilatoren, tricyclische antidepressiva) (zie rubriek 4.5). Als deze symptomen zich voordoen, moet patiënten daarom worden geadviseerd om niet te rijden of machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerking die in klinische onderzoeken wordt gemeld is hoofdpijn bij meer dan 30% van de patiënten, met name gedurende de eerste dagen van de behandeling, en is de reden voor het merendeel van de terugtrekkingen uit de onderzoeken.

Progressieve dosistitratie kan de frequentie van deze hoofdpijnen doen afnemen (zie rubriek 4.2).

Daarnaast werden ernstige bijwerkingen waaronder ulceraties en de complicaties daarvan (zie rubriek 4.4) gemeld tijdens het toezicht na het in de handel brengen van nicorandil.

##### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van gemelde bijwerkingen van nicorandil worden in onderstaande tabel per systeem/orgaanklasse (in MedDRA) en op basis van frequentie vermeld. De definitie van de frequenties is als volgt: 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 iedere frequentie categorie worden bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Abces (huidabces)* (zie rubriek 4.4)	Abces (genitaal, anaal of op andere gastro-intestinale locaties)* (zie rubriek 4.4)			
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>					Hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4 en 4.5)	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid				Paralyse van de IIIe hersenzenuw, paralyse van de VIe hersenzenuw vaak gepaard met hoofdpijn
<b>Oogaandoeningen</b>			Cornea ulcus*, conjunctivaal ulcus, conjunctivitis* (zie rubriek 4.4)			Diplopie, ophthalmoplegie vaak gepaard met hoofdpijn
<b>Hartaandoeningen</b>		Hartfrequentie verhoogd				
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Cutane vasodilatatie met overmatig blozen	Daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.4)			
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>		Diverticulitis*, gastro-intestinale bloeding*, gastro-intestinale ulceraties (stomatitis, aften, mondulcus, tongulcus, dunne darmulcus, dikke darmulcus, anaal ulcus)* (zie rubriek 4.4), braken, nausea	Gastro-intestinale perforatie*, fistels (anale, genitale, gastro-intestinale en cutane fistels)* (zie rubriek 4.4)			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>					Leveraandoeningen	

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
					zoals hepatitis, cholestase of geelzucht	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Huid- en slijmvliesulceraties (hoofdzakelijk perianale, genitale en parastomale ulceraties)* (zie rubriek 4.4)		Uitslag en pruritus	Angio-oedeem	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>				Myalgie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Gevoel van zwakte				

\*: De frequenties zijn berekend op basis van de resultaten van een onderzoek naar veiligheid dat is uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post Authorisation Safety Study [PASS]), een retrospectief cohortonderzoek dat werd uitgevoerd met gebruik van de database van de Britse Clinical Practice Research Datalink (CPRD). De frequenties hebben daarom betrekking op de Britse bevolking.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Gastro-intestinale ulceraties*

Complicaties van gastro-intestinale ulceratie werden gemeld, zoals perforatie, fistel of abcesvorming, die soms leidden tot gastro-intestinale bloeding en gewichtsverlies (zie rubriek 4.4).

##### Aanvullende informatie

Daarnaast werden de volgende bijwerkingen met verschillende frequenties gemeld in het IONA (Impact of Nicorandil in Angina)-onderzoek, waar nicorandil naast de standaardtherapie werd gebruikt bij patiënten met stabiele angina en een hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 5.1).

	Vaak	Soms	Zeer zelden
<b>Maag-darmstelsel-aandoeningen</b>	Rectale bloeding	Mondulcus	Buikpijn
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Angio-oedeem	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Myalgie	

#### Melding 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

In geval van een acute overdosis, kan de waarschijnlijke symptomatologie perifere vasodilatatie met een daling van de bloeddruk en reflex tachycardie zijn.

#### Behandeling

Monitoren van hartfunctie en algemeen ondersteunende maatregelen worden aanbevolen. Indien dit geen resultaat oplevert, wordt verhoging van het circulerend plasmavolume door substitutie van vloeistof aanbevolen. In geval van levensbedreigende situaties moet toediening van vasopressoren worden overwogen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige vasodilatoren die voor hartaandoeningen worden gebruikt, ATC-code: C01DX16

#### Werkingsmechanisme

Nicorandil, een nicotinamide ester, is een bloedvatverwijdend middel met een dubbel werkingsmechanisme, dat leidt tot relaxatie van gladde tonische vaatspieren zowel in het veneuze als in het arteriële deel van bloedvaten.

Het zorgt ervoor dat de kaliumkanalen zich openen. Deze activering van kaliumkanalen induceert hyperpolarisatie van de vasculaire celmembranen en heeft een relaxerend effect op arteriële spieren, en zorgt zo voor arteriële dilatatie en afterloadreductie. Daarnaast leidt de activering van de kaliumkanalen tot cardioprotectieve effecten die ischemische preconditionering nabootsen.

Door het nitraatgedeelte relaxeert nicorandil ook vasculaire gladde spieren, met name in het veneuze systeem door het intracellulaire cyclische guanosinemonofosfaat (cGMP) te verhogen. Dit leidt tot een hogere ophoping in capaciteitsvaten met een lagere preload.

#### Farmacodynamische effecten

Van nicorandil is aangetoond dat het direct van invloed is op de kransslagaders, zowel op normale als op vernauwde delen, zonder dat dit tot een bloedonttrekkingsfenomeen leidt. Verder zorgt de verlaging van de einddiastolische druk en de wandspanning voor een verlaging van de extravasculaire component vaatweerstand. Uiteindelijk resulteert dit in een verbeterde zuurstofbalans in het myocard en een verbeterde bloeddorstrooming in gebieden van het myocard na de vernauwing.

Bovendien is voor nicorandil zowel bij onderzoeken *in vitro* als *in vivo* een spasmolytische werking aangetoond en maakt het kransslagaderkramp, geïnduceerd door methacholine of noradrenaline, ongedaan.

Nicorandil heeft geen directe invloed op myocardiale contractiliteit.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het IONA-onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan 5126 patiënten ouder dan 45 jaar met chronisch stabiele angina deelnamen en die standaard anti-anginale behandelingen ondergingen en een hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen hadden, gedefinieerd als: 1) eerder myocardinfarct, of 2) coronaire arteriële bypassoperatie, of 3) kransslagaderaandoening bevestigd door angiografie, of een positieve inspanningstest in de voorgaande twee jaar, in combinatie met een van de volgende zaken: linkerventrikelhypertrofie op de eeg, linkerventrikel-ejectiefractie  $\leq 45\%$ , of een einddiastolische afmeting van  $> 55$  mm, leeftijd  $\geq 65$ , diabetes, hypertensie, perifere vasculaire ziekte, of cerebrovasculaire ziekte. Patiënten mochten niet aan het onderzoek deelnemen als ze een sulfonylureumderivaat toegediend kregen, omdat de indruk bestond dat deze patiënten er geen voordeel van zouden hebben; (sulfonylureumderivaten kunnen kaliumkanalen

mogelijk sluiten en dus een deel van de werking van nicorandil teniet doen). Follow-up van het onderzoek voor eindpuntanalyse lag tussen 12 en 36 maanden met een gemiddelde van 1,6 jaar.

Het samengestelde primaire eindpunt (overlijden door coronaire hartziekte (CHD), niet-fataal myocardiinfarct of ongeplande ziekenhuisopname voor cardiale pijn op de borst), trad op bij 337 (13,1%) van de patiënten behandeld met nicorandil 20 mg tweemaal daags 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 farmacokinetische eigenschappen van Nicorandil zijn lineair van 5 mg tot 40 mg.

### Absorptie

Na orale toediening wordt nicorandil snel en volledig geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal, onafhankelijk van voedselinname. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 75%. Er is geen significant hepatisch 'first pass'-effect. Maximum plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) worden bereikt na ongeveer 30-60 minuten. De plasmaconcentratie (en het gebied onder de curve, de AUC) toont een lineaire evenredigheid ten opzichte van de dosis.

Steady-state wordt snel bereikt (binnen 4 tot 5 dagen) tijdens herhaalde orale toediening (tweemaal daags regime). In de steady-state is de accumulatieverhouding (gebaseerd op de AUC) ongeveer 2 voor de 20 mg tablet tweemaal daags en 1,7 voor de 10 mg tablet tweemaal daags.

### Distributie

De distributie van het product door het gehele lichaam blijft, ongeacht de dosis, stabiel binnen het therapeutisch bereik.

Het distributievolume van nicorandil na intraveneuze (iv) dosering is 1,04 l/kg lichaamsgewicht. Nicorandil wordt slechts in geringe mate gebonden aan menselijke plasma-eiwitten (gebonden fractie geschat op ongeveer 25%).

### Biotransformatie

Nicorandil wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, door denitratie in een serie stoffen zonder cardiovasculaire activiteit. In plasma maakte ongewijzigde nicorandil 45,5% uit van de radioactieve AUC en de alcoholmetabooliet, N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide 40,5%. De andere metaboolieten maakten de resterende 20% van de radioactieve AUC uit.

Nicorandil wordt voornamelijk geëlimineerd in de urine als metaboolieten, omdat de oorspronkelijke stof minder dan 1% is van de toegediende dosis in de urine bij de mens (0-48 uur). N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide is de meest aanwezige metabooliet (ongeveer 8,9% van de toegediende dosis binnen 48 uur) gevolgd door nicoturinezuur, (5,7%), nicotinamide (1,34%), N-methyl-nicotinamide (0,61%) en nicotinezuur (0,40%). Deze metaboolieten vertegenwoordigen de belangrijkste transformatieweg van nicorandil.

### Eliminatie

Daling in plasmaconcentraties treedt op in twee fasen:

- een snelle fase met een halfwaardetijd van ongeveer 1 uur, wat 96% van de plasmablootstelling vertegenwoordigt;
- een langzame eliminatiefase die optreedt ongeveer 12 uur na 20 mg orale dosis tweemaal daags.

Na 4-5 mg intraveneuze dosering (5 min infusie), was de totale lichaamsklaring ongeveer 40-55 l/uur. Nicorandil en zijn metaboolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de urine, terwijl de uitscheiding via de feces zeer laag is.

### Speciale patiëntengroepen



Er worden geen klinisch relevante wijzigingen in het farmacokinetisch profiel van nicorandil aangetroffen in de populatie die risico loopt, zoals ouderen, leverziektepatiënten en patiënten met chronisch nierfalen.

#### Farmacokinetische interacties

Het metabolisme van nicorandil blijkt niet significant te worden veranderd door cimetidine of rifampicine, respectievelijk een remmer en een inductor van microsomale gemengde-functie oxidasen in de lever.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

#### Aantasting van de vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoeken toonden geen effecten op het paringsvermogen bij zowel mannetjes- als vrouwtjesratten, maar dalingen in het aantal levende foetussen en implantatieplaatsen werden opgemerkt bij hoge doses. Histopathologische veranderingen van de testes (verminderde spermatogene cellen) werden bepaald bij toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosis. Aanvullende onderzoeksstudies naar testiculaire toxiciteit wezen een afgenomen bloedstroom in de testis en afgenomen testosteronspiegels uit. Deze resultaten suggereren dat de testiculaire toxiciteit door nicorandil is gerelateerd aan een aanhoudende daling van de bloedstroom, veroorzaakt door vermindering van de cardiale output. Na het staken van de behandeling werd herstel van de door nicorandil geïnduceerde testiculaire toxiciteit waargenomen na 4 weken, hetgeen aangeeft dat de waargenomen veranderingen reversibel zijn.

#### Embryotoxiciteit en peri- en postnatale toxiciteit

Radioactiviteit passeerde de placenta bij zwangere ratten na toediening van radioactief gemarkeerde nicorandil.

Na blootstelling aan nicorandil in doses die maternaal toxisch waren, werd embryotoxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. Er was geen bewijs van teratogeniciteit (ratten en konijnen) of abnormale pre- of postnatale fysieke of gedragsontwikkeling (ratten).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Maïszetmeel  
Natriumcroscarmellose  
Stearinezuur (E570)  
Mannitol (E421)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

#### Na opening

Iedere blister dient gebruikt te worden binnen 30 dagen na opening onder de hieronder aangegeven bewaarcondities.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

In elke blister zijn er:

- 10 holten met 1korel tabletten, en
- 1 grotere holte met een silicagel droogmiddelcapsule geplaatst op een uiteinde van de blister. Elke holte met een 1korel tablet is verbonden met de droogmiddelcapsule door een kanaal. De capsule met het droogmiddel mag niet worden ingeslikt. De blister is aan de verwijderzijde verzegeld met aluminium beschermfolie.

Er zijn verpakkingen met 30 of 60 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam

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

RVG 15221 Ikorel 10 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 1992

Datum van laatste verlenging: 18 december 2012

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 26 februari 2021.