

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem, via de administração do medicamento, titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados-membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	MERCK Gesellschaft mbH Zimbagasse 5 1147 Wien Austria	Dancor 10 mg - Tabletten	10 mg	comprimido	via oral
Áustria	MERCK Gesellschaft mbH Zimbagasse 5 1147 Wien Austria	Dancor 20 mg – Tabletten	20 mg	comprimido	via oral
Dinamarca	Sanofi-Aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hørsholm Denmark	ANGICOR	10 mg	comprimido	via oral
Dinamarca	Sanofi-Aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hørsholm Denmark	ANGICOR	20 mg	comprimido	via oral
França	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	IKOREL	10 mg	comprimido ranhurado	via oral
França	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	IKOREL	20 mg	comprimido	via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	NICORANDIL ZENTIVA	10 mg	comprimido ranhurado	via oral
França	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	NICORANDIL ZENTIVA	20 mg	comprimido	via oral
França	Merck Santé 37,Rue Saint-Romain 69379 Lyon Cedex 08 France	Adancor	10 mg	comprimido ranhurado	via oral
França	Merck Santé 37,Rue Saint-Romain 69379 Lyon Cedex 08 France	Adancor	20 mg	comprimido	via oral
Irlanda	Sanofi-Aventis Ireland L Ltd., T/A SANOFI Citywest Business Campus Dublin 24 Ireland	IKOREL	10 mg	comprimido	via oral
Irlanda	Sanofi-Aventis Ireland L Ltd., T/A SANOFI Citywest Business Campus Dublin 24 Ireland	IKOREL	20 mg	comprimido	via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Países Baixos	Sanofi-Aventis Netherlands B.V. Kampenringweg 45 D-E Gouda Netherlands	IKOREL 10mg	10 mg	comprimido	via oral
Portugal	Merck, S.A. Edifício DUO Miraflores Alameda Fernão Lopes, nº 12 - 4º B, 1495-190 Algés Portugal	Dancor	10 mg	comprimido	via oral
Portugal	Merck, S.A. Edifício DUO Miraflores Alameda Fernão Lopes, nº 12 - 4º B, 1495-190 Algés Portugal	Dancor	20 mg	comprimido	via oral
Reino Unido	Aventis Pharma Limited One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS UK	IKOREL	10 mg	comprimido	via oral
Reino Unido	Aventis Pharma Limited One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS UK	IKOREL	20 mg	comprimido	via oral

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da
Autorização de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de Ikorel e nomes associados e de Dancor e nomes associados (ver Anexo I)

O nicorandilo é um agente vasodilatador utilizado no tratamento da angina de peito. O nicorandilo proporciona um mecanismo de ação duplo que leva ao relaxamento do músculo liso vascular. Uma ativação da abertura dos canais de potássio assegura a vasodilatação arterial, reduzindo assim a pós-carga, enquanto o componente nitrato promove o relaxamento venoso e uma diminuição da pré-carga. O nicorandilo tem um efeito direto nas artérias coronárias sem provocar um fenómeno de «roubo coronário». A ação global melhora o fluxo de sangue para as regiões pós-estenóticas e o equilíbrio de oxigénio no miocárdio. Os medicamentos Ikorel e Dancor estão registados e são comercializados nos seguintes Estados-Membros da União Europeia (UE): Áustria, Dinamarca, França, Irlanda, Países Baixos, Portugal e Reino Unido. Estão também disponíveis na UE sob outros nomes comerciais: Adancor, Angicor e Nicorandil Zentiva. O nicorandilo foi sintetizado e desenvolvido pela Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. em 1975 como medicamento para induzir vasodilatação das coronárias.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros (EM) relativas à autorização do Ikorel e nomes associados e do Dancor e nomes associados, estes medicamentos foram incluídos na lista de medicamentos para harmonização do Resumo das Características do Medicamento (RCM), solicitada pelo Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso humano (CMDh). A Comissão Europeia notificou o secretariado da Agência Europeia de Medicamentos/Comité dos Medicamentos para Uso Humano (EMA/CHMP) de um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos (IM) autorizadas a nível nacional relativamente aos medicamentos supraindicados e, assim, harmonizá-las em toda a UE.

Foram realizadas reuniões entre a EMA e os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) antes do início do procedimento. O CHMP enviou uma lista de perguntas ao titular da AIM, indicando as secções dos RCM dos medicamentos onde existiam divergências. Diversas secções do Resumo das Características do Medicamento foram avaliadas e reformuladas. Segue-se um resumo dos principais pontos abordados tendo em vista a harmonização das diferentes secções do RCM.

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

i. Angina de peito

O nicorandilo possui um duplo efeito farmacológico: a ativação dos canais de potássio retificadores de entrada sensíveis a ATP e (tal como a nitroglicerina) o aumento da produção de óxido nítrico. O resultado final é a redução da pré-carga e da pós-carga ventriculares.

A eficácia no programa clínico baseou-se na medição das taxas de ataque antiangina em provas de esforço. O principal critério objetivo de eficácia foi a capacidade de exercício expressa em termos de tempo até ao início da angina, a duração total do exercício e o tempo até à depressão de 1 mm do segmento ST. Além das propriedades antianginosas, pensa-se que o nicorandilo possui propriedades cardioprotetoras.

Vários estudos clínicos^{1,2,3,4} efetuados em doentes com angina de peito mostraram que o tratamento com nicorandilo 10 e 20 mg duas vezes por dia prolonga o tempo até ao início da isquemia durante o exercício e a duração total do exercício.

¹ Hughes LO, Rose EL, Lahiri A, et al. Comparison of nicorandil and atenolol in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1990; 66(7):679-82.

² Meeter K, Kelder JC, Tijssen JG, et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(Suppl 3):S59-66.

³ Guermontprez JL, Blin P, Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 1993; 14 Suppl B: 30-4.

A atividade anti-isquémica do nicorandilo parece ser comparável à do diltiazem, da nifedipina, dos nitratos e do propranolol.

A semivida de 6 a 8 horas permite uma dosagem de duas vezes por dia, e dosagens diárias totais entre 10 e 40 mg têm-se mostrado eficazes em doentes com angina crónica estável.

No geral, o nicorandilo apresenta uma eficácia moderada na melhoria da capacidade de exercício *versus* placebo e parece ser comparável a outras terapêuticas antianginosas.

As normas orientadoras atuais da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC - *European Society of Cardiology*) para a gestão da angina de peito estável⁵ datadas de 2013 fornecem as seguintes recomendações para o uso de nicorandilo na terapêutica farmacológica para melhorar os sintomas e/ou reduzir a isquemia em doentes com angina estável:

- Em caso de intolerância ou eficácia reduzida a bloqueadores beta, tentar a monoterapia com bloqueadores dos canais de cálcio (BCC): utilizar nitratos de longa duração de ação, ou nicorandilo (Classe I, nível de evidência C).
- Se a monoterapia com BCC ou a terapêutica de associação (BCC com bloqueador beta) não for bem-sucedida, substituir o BCC por um nitrato de longa duração de ação ou nicorandilo. Ter cuidado para evitar a tolerância ao nitrato (Classe IIb, nível de evidência C).

Tendo em conta o exposto, o CHMP considerou que, para o tratamento da angina estável sintomática, o nicorandilo deverá ser considerado como tratamento de segunda linha. A indicação proposta deve ser revista como se segue:

O <nome de fantasia> está indicado para o tratamento sintomático de doentes adultos com angina de peito estável que estão inadequadamente controlados ou que têm contraindicação ou intolerância às terapêuticas antianginosas de primeira linha (como bloqueadores beta e/ou antagonistas do cálcio).

ii. Prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com doença cardíaca coronária (DCC) estável

A eficácia do nicorandilo no risco cardiovascular em doentes com angina estável baseia-se principalmente no estudo essencial IONA⁶ e no estudo de apoio Nishimura⁷ (2009), que incluíram um número demasiado pequeno de doentes para avaliar de forma adequada a eficácia em parâmetros finais de morbimortalidade. Outros estudos não incluíram doentes com angina estável e, como tal, não são relevantes para avaliar a sua eficácia no tratamento da angina.

O IONA é o único estudo que demonstra um efeito benéfico do nicorandilo associado à terapêutica antianginosa padrão na prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com angina estável. No entanto, o parâmetro de avaliação final primário é fraco, uma vez que inclui o critério de «redução de internamento», que é um critério subjetivo para a prevenção cardiovascular em doentes com doença cardíaca coronária (DCC) com angina. Além disso, o composto dos 3 critérios heterogêneos deste parâmetro de avaliação final primário - morte cardiovascular, enfarte do miocárdio (EM) e internamento - é impulsionado principalmente pela redução do internamento com significância marginal ($p=0,014$). Além disso, o parâmetro de avaliação final secundário, o composto de morte cardiovascular e EM, não atinge significância estatística e, como tal, confirma a fraqueza e a irrelevância do parâmetro de avaliação final

⁴ Ulvenstam G, Diderholm E, Frithz G, et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(Suppl 3): S67-73.

⁵ ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease *European Heart Journal* (2013) 34, 2949–3003

⁶ The IONA Study group: Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in angina (IONA) randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-1275

⁷ Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, et al. Oral nicorandil to reduce cardiac death after coronary revascularization in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2009 Aug;54(2):307-17

primário. Além disso, este estudo é limitado pela população incluída que apresenta uma baixa revascularização.

O estudo IONA foi realizado numa altura em que o tratamento padrão para controlo do doente com DCC era diferente do atual em termos de revascularização, estratégias antianginosas etc., e não permite chegar a qualquer conclusão a respeito da prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com DCC com angina.

Os dados disponíveis sobre a prevenção cardiovascular podem sugerir um efeito favorável do nicorandilo na redução do risco cardiovascular, principalmente por uma redução de internamento. No entanto, fortes incertezas em relação a este efeito preventivo não permitem qualquer recomendação e não suportam uma tal indicação. Além disso, os acontecimentos adversos observados na experiência pós-introdução no mercado são superiores ao benefício marginal na prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com angina estável. Por conseguinte, o CHMP considera que esta indicação não é suportada devido à falta de dados adequados.

Embora o estudo IONA não forneça apoio adequado para uma indicação preventiva, a totalidade dos dados, incluindo o IONA, fornece um bom apoio para a nova indicação sintomática proposta acima.

Por conseguinte, o CHMP considerou que a indicação de prevenção cardiovascular deixou de ter qualquer fundamento.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

A maioria dos estudos foi realizada utilizando 10 mg b.i.d. (duas vezes) e, em seguida, 20 mg b.i.d.. Desta forma, os parâmetros de avaliação final foram analisados para a posologia de 20 mg b.i.d..

Um estudo realizado por Meany et al.⁸ (1989) em 46 doentes comparou o nicorandilo 10 mg b.i.d. e 20 mg b.i.d. com um placebo. Nesse estudo, o nicorandilo 10 mg b.i.d. foi tão eficaz como o 20 mg b.i.d. no aumento do tempo até ao início da angina e na redução do tempo até à depressão de ST de 1 mm. O nicorandilo 20 mg foi mais eficaz na redução da tensão arterial sistólica (TAS) em repouso e no aumento do esforço total de exercício (55% vs. 94%). Considerando o baixo número de doentes incluídos neste estudo, não foi possível chegar a qualquer conclusão a respeito da eficácia de 10 mg b.i.d. vs. 20 mg b.i.d..

No entanto, o risco significativo identificado de ulceração (gastrointestinal (GI), cutânea, das mucosas, genital e ocular) e de perfurações, fistulas e abscessos foi reconhecido e é monitorizado desde 1997. A maioria dos casos, além das ulcerações GI, foi notificada numa dose superior a 20 mg/dia. Existe um forte aumento de acontecimentos adversos, tais como ulceração GI, ulceração cutânea e hemorragia GI, observado com a dose de 40 mg por dia. O número de doentes tratados com nicorandilo por dosagem não está disponível; assim, desconhece-se se uma redução de dose permitiria uma redução das ulcerações sem perda de eficácia.

Para concluir, a dose de 20 mg b.i.d. parece aumentar o risco de ulceração e não garante uma utilização segura para um tratamento sintomático. Consequentemente, como nenhum dos estudos realizados demonstra eficácia em doses inferiores a 20 mg b.i.d., e como a toxicidade é dependente da dose e verifica-se com 20 mg b.i.d., a indicação deve ser restrita ao tratamento de segunda linha, conforme recomendado na secção 4.1, por motivos de segurança.

Este risco de ulcerações foi essencialmente estabelecido com base em relatórios de segurança recebidos em associação com o medicamento comercializado. O número de acontecimentos foi apresentado pelas diferentes doses diárias no Relatório Periódico de Segurança anterior para o nicorandilo (período de notificação de 1 de março de 2010 a 28 de fevereiro de 2013).

⁸ Meany TB, Richardson P, Camm AJ, et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1989;63(21):66J-70J.

No contexto das ulcerações, o diagnóstico precoce de ulcerações e a suspensão do nicorandilo parecem ser as medidas mais adequadas, que levam a uma cura e a uma recuperação rápida. Com as informações atuais, o diagnóstico precoce e a identificação do tratamento com o nicorandilo como uma possível causa para o aparecimento da ulceração são a melhor forma de prevenir ulcerações mais graves e garantir a recuperação. A informação/educação para adquirir conhecimentos que possibilitem este diagnóstico é a melhor medida de minimização dos riscos identificada até ao momento.

A etapa de uma avaliação retrospectiva, como parte do plano de farmacovigilância, é um pré-requisito para uma compreensão profunda dos fatores que levam ao desenvolvimento de ulcerações.

Além de um estudo PASS, já está previsto pelos titulares das AIM a realização de um estudo retrospectivo com base numa coorte de doentes. Os objetivos são quantificar as taxas de ulceração em doentes tratados com o nicorandilo (incluindo, sem limitação, localizações gastrointestinais, cutâneas, oculares, mucosas ou anais; isoladamente ou em múltiplos locais), bem como a subsequente erosão, perfuração, hemorragia, formação de abscessos, fístulas e cicatrização retardada num contexto de ambiente real; juntamente com a identificação de subgrupos de alto risco, outros fatores de risco, e uma avaliação do efeito da dose e do tempo.

Os resultados deste PASS são aguardados para o 1.º trimestre de 2015. No contexto das ulcerações, o diagnóstico precoce de ulcerações e a suspensão do nicorandilo parecem ser as medidas mais adequadas, que levam a uma cura e a uma recuperação rápida.

De acordo com o plano de gestão dos riscos avaliado separadamente num procedimento de partilha de trabalho⁹, já está prevista para ser divulgada em todos os Estados-Membros uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC) a enfatizar o risco de ulceração. O CHMP considera que a DHPC também deve informar sobre as principais alterações à informação do medicamento na sequência deste procedimento de harmonização; tal deve ser decidido a nível nacional por cada autoridade competente, se considerado necessário. Por uma questão de consistência, os titulares das AIM deverão fornecer uma DHPC comum, se exigida pela autoridade nacional. Os titulares das AIM deverão avaliar o impacto desta DHPC depois de ser enviada.

O CHMP constatou que a dose diária em doentes asiáticos é inferior à definida em doentes europeus. Os planos de desenvolvimento europeus e asiáticos têm sido realizados de forma independente nas duas populações.

Conforme especificado na norma orientadora ICH atual relativamente a "Fatores étnicos na aceitabilidade dos dados clínicos estrangeiros", datada de 1998, a avaliação da farmacocinética e farmacodinâmica e a sua comparabilidade nos três grupos raciais mais relevantes para as regiões ICH (asiáticos, negros, caucasianos) é fundamental para o registo dos medicamentos nas regiões ICH.

Cinco (5) mg de nicorandilo b.i.d não demonstraram qualquer melhoria objetiva no desempenho do exercício, em comparação com o placebo. A superioridade estatisticamente significativa de uma única dose de 5 mg sobre o placebo não foi considerada como evidência relevante para a eficácia após doses repetidas, na medida em que era apenas uma administração aguda, e este não era o objetivo do estudo. Isto contrasta com o esquema de dosagem no Japão, onde 5 mg b.i.d. é a dose inicial recomendada.

No entanto, a dose de 5 mg, embora ativa em doentes japoneses, demonstrou induzir alterações hemodinâmicas modestas. Além disso, além de uma possível diferença na resposta entre os caucasianos e os japoneses (no que se refere ao peso), a maioria dos estudos com base nos quais a dose de 5 mg mg b.i.d. foi determinada foram protocolos abertos e sem controlo. Ademais, estudos japoneses concebidos em dupla ocultação, aleatorizados e controlados usaram doses individuais mais elevadas, ou seja, 10 ou 30 mg de nicorandilo.

⁹ Procedure UK/H/xxx/WS147 due for finalisation at the end of May 2015 the earliest.

Consequentemente, doses de 10 e 20 mg b.i.d. pareceram proporcionar o melhor compromisso entre eficácia e aceitabilidade clínica. Estas doses foram, por conseguinte, utilizadas em todos os grandes estudos controlados. Em geral, pode afirmar-se que o tratamento deve ser efetuado com a dose eficaz mais baixa.

Por conseguinte, a dose diária de 20 mg não pode ser generalizada. A dose diária em doentes asiáticos não pode ser extrapolada para os doentes europeus, o que é reconhecido pelo CHMP.

Populações especiais

Doentes com doença cardíaca coronária (DCC)

Não é proposta qualquer recomendação para a prevenção de acontecimentos relacionados com a DCC, e a informação do medicamento foi adaptada em conformidade. A recomendação da dose para a prevenção de acontecimentos relacionados com a DCC em doentes com angina de peito estável foi eliminada do RCM.

Doentes pediátricos

De acordo com a norma orientadoras sobre RCM (datada de setembro de 2009), as informações disponíveis sobre doentes pediátricos devem ser resumidas através da utilização de algumas declarações padrão na secção 4.2. A frase seguinte foi recomendada em relação às populações pediátricas:

O <nome de fantasia> não é recomendado em doentes pediátricos, dado que a sua segurança e eficácia não foram estabelecidas neste grupo de doentes.

Modo de administração

Esta secção foi clarificada, indicando que os comprimidos não devem ser removidos do blister até ao momento da toma (com referências cruzadas às secções 4.4 e 6.4), pois são sensíveis à humidade, e citando a ausência de efeito com a ingestão de alimentos.

Secção 4.3 – Contraindicações

Não existiam discrepâncias maiores entre os textos existentes nos diferentes RCM. No entanto, foram aditadas a esta secção duas contra-indicações relacionadas com o risco de edema pulmonar agudo e hipovolemia.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Inicialmente, o défice de glicose-6-fosfato-desidrogenase foi aditado como contra-indicação. No entanto, tal baseava-se em evidência limitada proveniente da literatura¹⁰ (Ekanayaka, 2014).

O nicorandilo pode atuar em parte através da fração de nitrato, que parece ser o fator desencadeante da metemoglobinemia através de um processo de oxidação. No entanto, o CHMP considera que o nível do processo de oxidação pode não ser clinicamente relevante, visto que apenas um único caso de metemoglobinemia foi notificado com o uso do nicorandilo. Por conseguinte, não é considerada justificada uma contra-indicação, embora o CHMP solicite uma declaração de advertência. Esta deve refletir o facto de o nicorandilo dever ser utilizado com precaução em doentes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, na medida em que pode levar a metemoglobinemia, com base no mecanismo teórico de desencadeamento deste processo pelo metabolismo dos nitratos orgânicos, o que resulta na formação de nitritos.

¹⁰ Ekanayaka RA. A case of pseudocyanosis. Case Rep. BMJ, 2014, Mar 10.

Além disso, dois estudos hemodinâmicos (SG 002 e EMD 034) investigaram os efeitos hemodinâmicos de doses orais únicas de nicorandilo (40 mg, 60 mg, 80 mg), num total de 21 doentes farmacodinamicamente avaliáveis com insuficiência cardíaca grave (classe III e IV da NYHA). O estudo SG 002 foi um estudo sem ocultação e não controlado, e o estudo EMD 034 foi um estudo em dupla ocultação, aleatorizado e cruzado. Os resultados hemodinâmicos levaram à conclusão de que o nicorandilo gerou um efeito benéfico em doentes avaliados por insuficiência cardíaca congestiva (ICC), exercendo um efeito de descarga e melhorando a função da bomba cardíaca.

A redução na pré-carga foi proporcionalmente mais importante do que na pós-carga. O efeito na capacitância venosa foi menor do que com nitratos. Observou-se hipotensão postural, embora só após a primeira administração, fosse esta de 40 ou de 60 mg.

No entanto, não existem dados disponíveis sobre a eficácia da administração oral repetida do nicorandilo em doentes com insuficiência cardíaca de classes III-IV da NYHA.

Há uma falta de dados clínicos relativamente à segurança do uso do nicorandilo na insuficiência cardíaca III-IV da NYHA. Por conseguinte, o CHMP solicitou aos titulares das AIM que incluíssem uma declaração indicando que o nicorandilo deve ser utilizado com precaução nesta população.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

O nicorandilo pode induzir hipercalemia. A hipercalemia é pouco frequente com os AINE. É mais provável que ocorra em doentes com fatores de risco específicos, como aqueles que recebem suplementos de potássio ou diuréticos poupadores de potássio.

Por conseguinte, a administração simultânea do nicorandilo com AINE pode aumentar o risco de hipercalemia, devido a um efeito sinérgico.

O nicorandilo pode também induzir ulceração, perfuração e hemorragia gastrointestinais; por conseguinte, a administração simultânea do nicorandilo com AINE pode aumentar o risco de ulceração, perfuração e hemorragia gastrointestinais, devido a um efeito sinérgico. Os AINE podem causar lesões clinicamente importantes no trato gastrointestinal, aumentando a incidência de hemorragias no trato gastrointestinal superior e de perfuração, embora complicações graves e morte sejam relativamente pouco frequentes. Foram também associados a lesões no intestino delgado e no cólon distais.

Por conseguinte, o CHMP recomendou uma declaração sobre a interação com os AINE para esta secção do RCM, fazendo também uma referência cruzada à secção 4.4.

Em doentes a receberem AINE concomitantemente, incluindo ácido acetilsalicílico, em dosagens utilizadas tanto para a prevenção cardiovascular como para um anti-inflamatório, existe um risco aumentado de complicações graves, como ulceração, perfuração e hemorragia gastrointestinais (ver secção 4.4).

Aconselha-se precaução quando o nicorandilo é utilizado em associação com outros medicamentos suscetíveis de aumentar os níveis de potássio (ver secções 4.4 e 4.8).

O CHMP recomendou também que a informação sobre a ausência de interação farmacodinâmica entre o nicorandilo e acenocumarol se refletisse no RCM, com uma referência cruzada à secção 4.4, de modo a alertar o médico para o risco de ulcerações e hemorragias associadas.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

Esta secção do RCM foi harmonizada para incluir as informações relevantes disponíveis.

O mecanismo de ação do nicorandilo como um éster de nicotinamida foi clarificado e o texto harmonizado.

O nicorandilo é um agente vasodilatador com um duplo mecanismo de ação, o que leva ao relaxamento dos músculos lisos vasculares tónicos na parte venosa e arterial dos vasos. Possui um efeito de abertura dos canais de potássio. Esta ativação dos canais de potássio induz a hiperpolarização da membrana celular vascular com um efeito relaxante muscular arterial, conduzindo assim a dilatação arterial e redução pós-carga. Além disso, a ativação do canal de potássio provoca efeitos cardioprotetores semelhantes ao pré-condicionamento isquémico.

Devido à fração nitrato, o nicorandilo também relaxa o músculo liso vascular, particularmente no sistema venoso, através de um aumento de monofosfato de guanosina (GMP) cíclico intracelular. Isto resulta num aumento do agrupamento de vasos de capacitância, com uma diminuição na pré-carga.

Demonstrou-se que o nicorandilo exerce um efeito direto nas artérias coronárias, em segmentos tanto normais como estenóticos, sem levar a um fenómeno de roubo coronário. Além disso, a redução da tensão diastólica final e da tensão das paredes diminui o componente extravascular de resistência vascular. Em última análise, isto resulta numa melhoria no equilíbrio de oxigénio no miocárdio e no fluxo sanguíneo nas áreas pós-estenóticas do miocárdio.

Além disso, o nicorandilo exibiu uma atividade espasmolítica em estudos tanto *in vitro* como *in vivo*, além de inverter o espasmo coronário induzido por metacolina ou noradrenalina.

O nicorandilo não tem efeito direto na contratilidade miocárdica.

Os resultados do estudo IONA foram resumidos de acordo com a mesma redação para ambos os grupos de medicamentos. Em suma, o estudo IONA foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo realizado em 5126 doentes com idade superior a 45 anos, com angina crónica estável, tratados com terapêuticas antianginosas padrão e com alto risco de acontecimentos cardiovasculares, definidos por enfarte do miocárdio prévio, cirurgia de derivação (*bypass*) das artérias coronárias ou doença arterial coronária confirmada por angiografia, ou prova de esforço positiva nos dois anos anteriores. Além disso, uma das seguintes condições estava também presente: hipertrofia ventricular esquerda no ECG, fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 45\%$ ou uma dimensão diastólica final > 55 mm, idade ≥ 65 , diabetes, hipertensão, doença vascular periférica ou doença cerebrovascular.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

Esta secção do RCM foi harmonizada para incluir as informações relevantes disponíveis.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

Esta secção do RCM foi harmonizada para incluir as informações relevantes disponíveis. A diminuição da fertilidade, a embriotoxicidade e a toxicidade perinatal e pós-natal foram clarificadas.

Rotulagem

A rotulagem foi revista durante este procedimento. Não foram introduzidas alterações.

Folheto Informativo

Na sequência de todas as alterações introduzidas no RCM, o Folheto Informativo (FI) foi também alterado. O CHMP adotou a redação final do Folheto Informativo.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Em conclusão, com base na avaliação das propostas e das respostas dos titulares das AIM, bem como nas discussões em sede do Comité, o CHMP adotou conjuntos harmonizados de documentos relativos à Informação do Medicamento do Ikorel e nomes associados e do Dancor e nomes associados.

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP concluiu que a relação risco-benefício do Ikorel e nomes associados e do Dancor e nomes associados é considerada favorável. O CHMP emitiu um parecer positivo recomendando a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III do parecer do CHMP relativamente ao Ikorel e nomes associados e ao Dancor e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

Nota:

Este Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo são o resultado do procedimento de arbitragem ao qual diz respeito esta Decisão da Comissão.

As informações do produto podem ser posteriormente atualizadas pelas autoridades competentes dos Estados Membros, em concordância com o Estado Membro de Referência, se apropriado, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/EC.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ikorel e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos
Dankor e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos
Ikorel e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos
Dankor e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

<Nome de fantasia> é indicado em adultos para o tratamento sintomático de doentes com angina de peito estável que estão inadequadamente controlados ou têm uma contraindicação ou intolerância às terapêuticas antianginosas de primeira linha (tais como, bloqueadores beta e/ou antagonistas do cálcio).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O intervalo terapêutico habitual é de 10 a 20 mg duas vezes por dia. A dose inicial habitual é de 10 mg duas vezes por dia (bid), de preferência de manhã e à noite. Recomenda-se que a dose seja aumentada progressivamente de acordo com as necessidades, resposta e tolerância do doente, até 40 mg duas vezes por dia, se necessário. Poderá utilizar-se uma dose inicial mais baixa de 5 mg duas vezes por dia em doentes com uma predisposição especial para cefaleias.

Idosos

Não existem requisitos posológicos especiais em doentes idosos, mas como com todos os medicamentos, recomenda-se a utilização da dose eficaz mais baixa.

Doentes com compromisso hepático e/ou renal

Não existem requisitos posológicos especiais em doentes com compromisso hepático e/ou renal.

População pediátrica

<Nome de fantasia> não é recomendado em doentes pediátricos porque a sua segurança e eficácia não foram estabelecidas neste grupo de doentes.

Modo de administração

<Nome de fantasia> é administrado por via oral.

Os comprimidos deverão ser engolidos inteiros, de manhã e à noite, com um pouco de líquido. A administração é independente da ingestão de alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao nicorandilo ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com choque (incluindo choque cardiogénico), hipotensão grave ou disfunção ventricular esquerda com baixa pressão de enchimento ou descompensação cardíaca.
- Utilização de inibidores da fosfodiesterase 5, dado poder causar uma diminuição grave da tensão arterial (ver secção 4.5).
- Utilização de estimulador(es) da guanilato ciclase solúvel (como o riociguat), dado poder causar uma diminuição grave da tensão arterial (ver secção 4.5).
- Hipovolemia.
- Edema pulmonar agudo.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ulcerações:

Foram notificadas ulcerações gastrointestinais e ulcerações da pele e mucosas com o nicorandilo (ver secção 4.8).

- Ulcerações gastrointestinais

A ulceração induzida pelo nicorandilo pode ocorrer em diferentes locais no mesmo doente. Estas são refratárias ao tratamento e a maioria apenas responde com a supressão do tratamento com nicorandilo. No caso de se desenvolverem ulcerações, o nicorandilo deve ser permanentemente descontinuado (ver secção 4.8). Os profissionais de saúde devem ser alertados da importância do diagnóstico atempado de ulcerações induzidas pelo nicorandilo e da supressão rápida do tratamento com nicorandilo no caso de ocorrência deste tipo de ulcerações. Com base na informação disponível, o período de tempo entre o início da utilização de nicorandilo e o aparecimento da ulceração varia desde pouco depois do início do tratamento com nicorandilo até vários anos após o início de nicorandilo.

Foi notificada hemorragia gastrointestinal secundária a ulceração gastrointestinal com o nicorandilo. Os doentes que tomam concomitantemente ácido acetilsalicílico ou AINEs (Anti-Inflamatórios Não Esteroides) apresentam um maior risco de complicações graves como, por exemplo, hemorragia gastrointestinal. Por isso, aconselha-se precaução quando for considerada a utilização concomitante de ácido acetilsalicílico ou AINEs e nicorandilo (ver secção 4.5).

Se estiverem num estado avançado, as ulcerações podem evoluir para perfuração, fístula ou formação de um abscesso. Os doentes com doença diverticular podem estar particularmente em risco de formação de uma fístula ou de perfuração intestinal durante o tratamento com nicorandilo.

Foram notificados casos de perfuração gastrointestinal no âmbito de utilização concomitante de nicorandilo e corticosteroides. Por conseguinte, aconselha-se precaução quando for considerada a utilização concomitante de corticosteroides.

- Ulcerações oculares

Foram notificados casos muito raros de conjuntivite, úlcera da conjuntiva e úlcera da córnea com o nicorandilo. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e monitorizados regularmente para deteção de ulcerações na córnea. No caso de se desenvolverem ulcerações, o nicorandilo deve ser descontinuado (ver secção 4.8).

Diminuição da tensão arterial

Aconselha-se precaução se o nicorandilo for utilizado em associação com outros medicamentos que reduzam a pressão arterial (ver secções 4.5 e 4.8).

Insuficiência cardíaca

Devido à ausência de dados, aconselha-se precaução caso se utilize nicorandilo em doentes com insuficiência cardíaca de classe III ou IV da NYHA.

Hipercaliemia

Foi notificada muito raramente hipercaliemia com o nicorandilo. O nicorandilo deve ser utilizado com precaução em associação com outros medicamentos que possam aumentar os níveis de potássio, especialmente em doentes com compromisso renal moderado a grave (ver secções 4.5 e 4.8).

Exsicante

Os comprimidos são sensíveis à humidade; portanto, os doentes devem ser aconselhados a manter os comprimidos no respetivo blister até serem tomados. Além dos comprimidos de nicorandilo, cada blister contém comprimidos de sílica gel sem substância ativa, como excicante num segmento separado do blister que está devidamente marcado.

Os doentes devem ser advertidos para não tomarem estes comprimidos. Embora a ingestão acidental deste excicante seja normalmente inofensiva, pode alterar a toma programada dos comprimidos ativos.

População pediátrica

<Nome de fantasia> não é recomendado em doentes pediátricos porque a sua segurança e eficácia não foram estabelecidas neste grupo de doentes.

Deficiência de G6PD

<Nome de fantasia> deve ser utilizado com precaução em doentes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase. O nicorandilo atua em parte através da sua fração de nitrato orgânico. O metabolismo dos nitratos orgânicos pode resultar na formação de nitritos que podem desencadear o aparecimento de metahemoglobinemia em doentes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A utilização concomitante de nicorandilo e inibidores da fosfodiesterase 5, por exemplo, o sildenafil, o tadalafil ou o vardenafil, é contraindicada dado poder causar uma diminuição grave da tensão arterial (efeito sinérgico).

A utilização concomitante de estimuladores da guanilato ciclase solúvel (como o riociguat) é contraindicada dado poder causar uma diminuição grave da tensão arterial.

As doses terapêuticas de nicorandilo podem baixar a pressão arterial.

Se o nicorandilo for utilizado concomitantemente com medicamentos anti-hipertensores ou com outros medicamentos que reduzem a pressão arterial (por exemplo, vasodilatadores, antidepressores tricíclicos, álcool), o efeito de redução da pressão arterial pode aumentar.

A dapoxetina deve ser prescrita com precaução em doentes medicados com nicorandilo devido a possível diminuição da tolerância ortostática.

Foram notificados casos de perfuração gastrointestinal no âmbito da utilização concomitante de nicorandilo e corticosteroides. Aconselha-se precaução quando for considerada a utilização concomitante.

Em doentes medicados concomitantemente com AINEs, incluindo ácido acetilsalicílico, tanto em doses para prevenção cardiovascular como anti-inflamatórias, existe um maior risco de complicações graves como ulceração, perfuração e hemorragia gastrointestinais (ver secção 4.4).

Aconselha-se precaução quando o nicorandilo é utilizado em associação com outros medicamentos que possam aumentar os níveis de potássio (ver secções 4.4 e 4.8).

O metabolismo do nicorandilo não é afetado significativamente pela cimetidina (um inibidor do CYP) ou pela rifampicina (um indutor de CYP3A4). O nicorandilo não afeta a farmacodinâmica do acenocumarol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de nicorandilo em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de <Nome de fantasia> durante a gravidez.

Amamentação

Estudos em animais demonstraram que o nicorandilo é excretado em pequenas quantidades no leite materno. Desconhece-se se o nicorandilo é excretado no leite humano, por conseguinte <Nome de fantasia> não é recomendado durante a amamentação.

Fertilidade

Existem dados insuficientes sobre fertilidade para avaliar o risco para o ser humano (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

<Nome de fantasia> tem um efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. De facto, como com outros vasodilatadores, os efeitos de redução da pressão arterial, assim como as tonturas e a sensação de fraqueza induzidos pelo nicorandilo, podem diminuir a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Este efeito pode aumentar com o álcool ou com outros medicamentos que reduzem a pressão arterial (por exemplo, vasodilatadores, antidepressores tricíclicos) (ver secção 4.5). Por conseguinte, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se estes sintomas ocorrerem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente notificada em ensaios clínicos é cefaleias que ocorreram em mais de 30% dos doentes, especialmente nos primeiros dias de tratamento, e que foram responsáveis pela maior parte dos abandonos dos estudos. O aumento progressivo da dose pode reduzir a frequência destas cefaleias (ver secção 4.2).

Além disso, foram notificadas reações adversas graves incluindo ulcerações e as suas complicações (ver secção 4.4) durante a vigilância pós-comercialização do nicorandilo.

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas notificadas com nicorandilo estão resumidas na tabela seguinte por classes de sistemas de órgãos (classificação MedDRA) e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição					Hipercaliemia (ver secções 4.4 e 4.5)	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas				
Afeções oculares					Úlcera da córnea, úlcera conjuntival, conjuntivite (ver	Diplopia

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
					secção 4.4)	
Cardiopatias		Aumento da frequência cardíaca				
Vasculopatias		Vasodilatação cutânea com rubor	Diminuição da pressão arterial (ver secção 4.4)			
Doenças gastrointestinais		Vômitos, náuseas		Úlceras gastrointestinais (estomatite, aftose, úlcera da boca, úlcera da língua, úlcera do intestino delgado, úlcera do intestino grosso, úlcera anal) (ver abaixo e secção 4.4)		Hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4)
Afeções hepatobiliares					Afeções hepáticas tais como hepatite, colestase ou icterícia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Erupção cutânea, prurido	Angioedema, úlceras da pele e mucosas (principalmente úlceras perianais, úlceras genitais e úlceras paraestomais) (ver secção 4.4)	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Mialgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Sensação de fraqueza				

Descrição de reações adversas selecionadas

Úlceras gastrointestinais

Foram notificadas complicações de ulceração gastrointestinal, como perfuração, fístula ou formação de abscessos, causando por vezes hemorragia gastrointestinal e perda de peso (ver secção 4.4).

Informações adicionais

Além disso, as seguintes reações adversas foram notificadas com frequências diferentes no estudo IONA (*Impact of Nicorandil in Angina - Impacto do nicorandilo na angina*), no qual o nicorandilo foi utilizado

juntamente com a terapêutica padrão em doentes com angina estável e em alto risco de acontecimentos cardiovasculares (ver secção 5.1).

	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raros
Doenças gastrointestinais	Hemorragia retal	Úlcera da boca	Dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Angioedema	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia	

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

No caso de sobredosagem aguda, a sintomatologia provável pode consistir em vasodilatação periférica com diminuição da pressão arterial e taquicardia reflexa.

Tratamento

Recomendam-se monitorização da função cardíaca e medidas gerais de suporte. Se estas não resultarem, recomenda-se o aumento do volume plasmático circulante por substituição de fluidos. Em situações com risco de vida, pode considerar-se a administração de vasopressores.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros vasodilatadores utilizados em cardiopatias, código ATC: C01DX16

Mecanismo de ação

O nicorandilo, um éster da nicotinamida, é um agente vasodilatador com um mecanismo de ação duplo que leva ao relaxamento dos músculos lisos vasculares tónicos, tanto na parte venosa como arterial dos vasos.

Possui um efeito de abertura dos canais de potássio. Esta ativação dos canais de potássio induz a hiperpolarização da membrana das células vasculares com um efeito de relaxamento dos músculos das artérias, causando assim dilatação arterial e redução da pós-carga. Além disso, a ativação dos canais de potássio resulta em efeitos cardioprotetores, mimetizando o pré-condicionamento isquémico.

Devido à presença da fração nitrato, o nicorandilo também relaxa o músculo liso vascular, particularmente no sistema venoso através de um aumento da concentração intracelular de guanosina-monofosfato cíclico (cGMP). Isto resulta num aumento da capacitância vascular com uma diminuição da pré-carga.

Efeitos farmacodinâmicos

Demonstrou-se que o nicorandilo exerce um efeito direto sobre as artérias coronárias, tanto em segmentos normais como em segmentos estenosados, sem causar o “fenómeno de roubo”. Além disso, a redução da pressão telediastólica e da tensão da parede vascular diminui o componente extravascular da resistência vascular. Finalmente, isto resulta numa melhoria da oxigenação do miocárdio e num aumento do fluxo sanguíneo nas áreas pós-estenóticas do miocárdio.

O nicorandilo demonstrou ainda uma atividade espasmolítica em estudos *in vitro* e *in vivo* e reverte o espasmo coronário induzido pela metacolina ou pela noradrenalina.

O nicorandilo não tem efeito direto na contractilidade do miocárdio.

Eficácia e segurança clínicas

O estudo IONA consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, realizado em 5.126 doentes com mais de 45 anos de idade com angina crónica estável, tratados com terapêuticas antianginosas padrão e com um alto risco de acontecimentos cardiovasculares definidos por: 1) enfarte do miocárdio anterior, 2) cirurgia de *bypass* da artéria coronária por enxerto ou 3) doença coronária, confirmados por angiografia ou uma prova de esforço positiva nos dois anos precedentes, juntamente com um dos seguintes: hipertrofia ventricular esquerda no ECG, fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 45\%$, ou uma dimensão telediastólica > 55 mm, idade superior a 65 anos, diabetes, hipertensão, vasculopatia periférica ou doença vascular cerebral. Os doentes eram excluídos do estudo se estivessem a ser medicadas com uma sulfonilureia porque se considerou que estes doentes poderiam não beneficiar (as sulfonilureias têm o potencial para encerrar os canais do potássio e podem assim antagonizar alguns dos efeitos do nicorandilo). O seguimento do estudo para análise dos critérios de avaliação foi entre 12 e 36 meses com uma média de 1,6 anos.

O critério de avaliação primário composto [morte por doença cardíaca coronária (DCC), enfarte do miocárdio não fatal ou hospitalização não planeada por dor no peito de origem cardíaca] ocorreu em 337 doentes (13,1%) tratados com 20 mg de nicorandilo duas vezes por dia em comparação com 398 doentes (15,5%) tratados com placebo (razão de risco 0,83; intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,72 a 0,97; $p=0,014$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do nicorandilo é linear entre 5 mg e 40 mg.

Absorção

Após administração oral, o nicorandilo é absorvido rápida e completamente a nível do trato gastrointestinal, independentemente da ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 75%. Não há efeito significativo de primeira passagem hepática.

As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas decorridos cerca de 30 a 60 minutos. A concentração plasmática [e a área sob a curva (AUC)] apresentam uma proporcionalidade linear com a dose. O estado estacionário é rapidamente atingido (num período de 4 a 5 dias) durante a administração oral repetida (regime duas vezes por dia).

No estado estacionário, a razão de acumulação (com base na AUC) é de cerca de 2 para o comprimido de 20 mg duas vezes por dia e de 1,7 mg para o comprimido de 10 mg duas vezes por dia.

Distribuição

A distribuição do medicamento por todo o organismo permanece estável, independentemente da dose, no intervalo de doses terapêuticas.

O volume de distribuição do nicorandilo após administração intravenosa (IV) é de 1,04 l/kg de peso corporal. O nicorandilo apresenta uma ligação fraca às proteínas plasmáticas humanas (a fração ligada é estimada em cerca de 25%).

Biotransformação

O nicorandilo é metabolizado principalmente no fígado por desnitrificação numa série de compostos sem atividade cardiovascular. No plasma, o nicorandilo inalterado correspondeu a 45,5% da AUC radioativa e o metabolito alcoólico, N-(2-hidroxiétilo)-nicotinamida, a 40,5%. Os outros metabolitos corresponderam aos restantes 20% da AUC radioativa.

O nicorandilo é eliminado principalmente na urina sob a forma de metabolitos, dado que o produto de origem corresponde a menos de 1% da dose administrada na urina humana (0-48 horas).

N-(2-hidroxiétilo)-nicotinamida é o metabolito mais abundante (cerca de 8,9% da dose administrada em

48 horas) seguido do ácido nicotínico (5,7%), nicotinamida (1,34%), N-metilnicotinamida (0,61%) e ácido nicotínico (0,40%). Estes metabolitos representaram a principal via de transformação do nicorandilo.

Eliminação

A diminuição das concentrações plasmáticas ocorre em duas fases:

- uma fase rápida com uma semivida de aproximadamente 1 hora, representando 96% da exposição plasmática;
- uma fase de eliminação lenta que ocorre em aproximadamente 12 horas após uma dose oral de 20 mg duas por vezes por dia.

Após a administração intravenosa de 4-5 mg (perfusão de 5 min), a clearance corporal total foi de aproximadamente 40-55 l/hora.

O nicorandilo e os seus metabolitos são excretados principalmente por via urinária, sendo a excreção fecal muito baixa.

Grupos especiais de doentes

Não foram evidenciadas alterações clinicamente relevantes no perfil farmacocinético do nicorandilo nas populações em risco, tais como pessoas idosas, doentes com doença hepática e doentes com insuficiência renal crónica.

Interações farmacocinéticas

O metabolismo do nicorandilo parece não ser significativamente modificado pela cimetidina ou pela rifampicina, respetivamente um inibidor e um indutor das oxidases de função mista dos microsomas hepáticos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Alteração da fertilidade

Os estudos de fertilidade não demonstraram efeitos sobre a capacidade de acasalamento em ratos machos ou fêmeas, mas observaram-se diminuições do número de fetos vivos e de locais de implantação com doses elevadas. As alterações histopatológicas dos testículos (diminuição de células espermatogénicas) foram determinadas em estudos de toxicidade de dose repetida. Estudos adicionais de investigação da toxicidade testicular revelaram diminuição do fluxo sanguíneo nos testículos e diminuição dos níveis sanguíneos de testosterona. Estes resultados sugerem que a toxicidade testicular pelo nicorandilo está relacionada com uma diminuição sustida do fluxo sanguíneo causada pela redução do débito cardíaco. Após cessação do tratamento, observou-se recuperação da toxicidade testicular induzida pelo nicorandilo após 4 semanas, o que indica que as alterações observadas são reversíveis.

Embriotoxicidade e toxicidade peri e pós-natal

A radioatividade atravessou a placenta em ratos gestantes após administração de nicorandilo marcado radioativamente.

Após exposição ao nicorandilo com doses materno-tóxicas, observou-se embriotoxicidade no rato e no coelho. Não houve qualquer evidência de teratogenicidade (rato e coelho) ou de desenvolvimento físico pré ou pós-natal ou comportamental (rato) anormal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

[A ser completado nacionalmente]

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR para 10 mg e 20 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ikorel e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos
Dankor e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos
Ikorel e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos
Dankor e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

nicorandilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de nicorandilo.

Cada comprimido contém 20 mg de nicorandilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos
30 comprimidos
60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém um agente secante em cada fita blister.
Não engolir o agente secante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar a fita no período de 30 dias após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

<Nome de fantasia> 10 mg [A ser completado nacionalmente]

<Nome de fantasia> 20 mg [A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Fita blister / 10 mg e 20 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ikorel e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos
Dankor e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos
Ikorel e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos
Dankor e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

nicorandilo

Via oral

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar a fita no período de 30 dias após a abertura.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Não engolir o agente secante.

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ikorel e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos
Dankor e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos
Ikorel e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos
Dankor e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

nicorandilo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é <Nome de fantasia> e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar <Nome de fantasia>
3. Como tomar <Nome de fantasia>
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar <Nome de fantasia>
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é <Nome de fantasia> e para que é utilizado

<Nome de fantasia> contém um medicamento chamado nicorandilo. Este pertence a um grupo de medicamentos chamados “ativadores dos canais do potássio”. Atua aumentando o fluxo de sangue através dos vasos sanguíneos do coração. Melhora o fornecimento de sangue e de oxigénio ao músculo do seu coração e diminui o volume de trabalho a que é submetido.

<Nome de fantasia> é utilizado para impedir ou atenuar os sintomas de dor e esforço (angina de peito) da sua doença de coração. É utilizado em doentes adultos que não toleram ou não podem tomar medicamentos para o coração chamados bloqueadores beta e/ou antagonistas do cálcio.

2. O que precisa de saber antes de tomar <Nome de fantasia>

Não tome <Nome de fantasia>:

- se tem alergia ao nicorandilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem tensão arterial baixa (hipotensão).
- se tem problemas do coração tais como, choque cardiogénico ou insuficiência ventricular esquerda com baixa pressão de enchimento ou descompensação cardíaca ou choque.
- se está a tomar medicamentos para tratar a disfunção erétil tais como, sildenafil, tadalafil, vardenafil (inibidores da fosfodiesterase) ou medicamentos para tratar a hipertensão pulmonar tais como o riociguat (estimuladores da guanilato ciclase). Estes podem afetar gravemente a sua tensão arterial.
- se tem um volume baixo de sangue.
- se tem uma acumulação de líquido nos pulmões (edema pulmonar).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar <Nome de fantasia>.

Pare imediatamente de tomar o nicorandilo e fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes:

- O nicorandilo pode causar lesões no seu trato gastrointestinal como, por exemplo, úlceras. Estas podem desenvolver problemas como hemorragias, fístulas, orifícios, abscessos, especialmente se tiver doença diverticular (uma doença digestiva que afeta o intestino grosso).
- Se os seus olhos ficarem vermelhos, com comichão ou inchados. Pode ter lesões nos olhos; pare de tomar <Nome de fantasia> e contacte imediatamente o seu médico.

Estes efeitos secundários podem ocorrer no início do tratamento ou mais tarde no decorrer do tratamento. O único tratamento possível é parar o nicorandilo. Não tome aspirina ou quaisquer medicamentos para a inflamação (corticosteroides).

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar <Nome de fantasia>:

- Se tem uma tensão arterial baixa.
- Se tem um nível baixo de potássio no sangue e o seu médico lhe receitou suplementos de potássio, ou se tem uma perturbação renal ou está a tomar outros medicamentos que possam aumentar os níveis de potássio.
- Se tem problemas de coração tal como uma insuficiência cardíaca.
- Se tem uma deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase.

Crianças

<Nome de fantasia> não é recomendado em crianças.

Outros medicamentos e <Nome de fantasia>

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque <Nome de fantasia> pode afetar a maneira como outros medicamentos atuam. Alguns medicamentos também podem afetar o modo como <Nome de fantasia> atua.

Não tome este medicamento e fale com o seu médico se estiver a tomar os seguintes:

- Medicamentos para a impotência como o sildenafil, tadalafil ou vardenafil.
- Medicamentos para tratar a hipertensão pulmonar como o riociguat.

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes:

- Medicamentos para tratar a tensão arterial elevada.
- Medicamentos que dilatam os vasos sanguíneos.
- Medicamentos que aumentem os níveis de potássio no sangue.
- Dapoxetina, um medicamento utilizado para tratar a ejaculação prematura.
- Medicamentos para a inflamação (corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides como o ibuprofeno).
- Medicamentos para tratar a depressão.
- Aspirina (ácido acetilsalicílico).

<Nome de fantasia> com álcool

O nicorandilo pode diminuir a sua tensão arterial. Se consumir bebidas alcoólicas enquanto estiver a ser tratado com <Nome de fantasia>, a sua tensão arterial pode diminuir ainda mais.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Deve evitar tomar este medicamento enquanto estiver grávida.

Desconhece-se se o nicorandilo passa para o leite humano. Não deve amamentar enquanto estiver a tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

<Nome de fantasia> pode causar tonturas ou fraqueza. Se isto lhe acontecer, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar <Nome de fantasia>

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

- A dose inicial habitual é de 10 mg duas vezes por dia.
- Se tiver uma tendência para dores de cabeça, o seu médico pode receitar-lhe uma dose mais baixa de 5 mg duas vezes por dia, durante os primeiros dias (2 a 7 dias).
- O seu médico pode aumentar a dose até 20 mg duas vezes por dia, dependendo das suas necessidades, resposta ao tratamento e tolerância.

De preferência, tome uma dose de manhã e uma dose à noite.

Engula o comprimido (via oral).

Não retire ou separe o comprimido do blister até à altura de o tomar.

O comprimido de 10 mg pode ser dividido em doses iguais.

No comprimido de 20 mg, a ranhura destina-se apenas a ajudar a dividir o comprimido no caso de ter dificuldade em engolir o comprimido inteiro.

Não engula o agente secante que é o comprimido maior que se encontra numa extremidade de cada fita de blisters. É incluído na embalagem para proteger os comprimidos de <Nome de fantasia> da humidade. No blister está indicado claramente qual é o agente secante. Se tomar um destes comprimidos com agente secante acidentalmente, estes não devem ser nocivos para si mas deve falar imediatamente com o seu médico.

Se tomar mais <Nome de fantasia> do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, ou se uma criança engoliu qualquer dos seus comprimidos, contacte um médico ou dirija-se aos serviços de urgência do hospital mais próximo imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo. Pode sentir o efeito de diminuição da tensão arterial como tonturas, sensação de fraqueza. Também pode sentir o seu coração a bater irregularmente e mais rapidamente.

Caso se tenha esquecido de tomar <Nome de fantasia>

No caso de se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, a menos que seja quase a altura de tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale imediatamente com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes:

O nicorandilo pode causar lesões no seu trato gastrointestinal como, por exemplo, úlceras na boca, língua, estômago, intestinos (delgado e grosso) e ânus. Estas podem causar problemas como hemorragia (sangue nas fezes ou vômito), fístula (passagem anormal tipo tubo de uma cavidade do organismo para outra ou para a pele), orifícios, abscessos, perda de peso. As úlceras podem ocorrer noutros locais como: pele, trato genital e

passagens nasais ou à volta de um estoma (em pessoas com uma abertura artificial para remoção de resíduos como uma colostomia ou uma ileostomia).

Outros efeitos secundários incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Dores de cabeça. Estas ocorrem especialmente durante os primeiros dias de tratamento. O seu médico pode aumentar progressivamente a dose para reduzir a frequência das dores de cabeça.

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas)

- Tonturas
- Batimentos do coração muito rápidos, irregulares ou fortes (palpitações)
- Vermelhidão da pele
- Sensação de enjojo (náuseas)
- Vômitos
- Sensação de fraqueza.

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- Diminuição da tensão arterial.

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Erupção na pele
- Comichão
- Músculos doridos não causado por exercício (mialgia).

Muito raros (pode afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- Níveis elevados de potássio no sangue (hipercaliemia)
- Olhos vermelhos, com comichão, inchados ou lacrimejantes (conjuntivite)
- Lesões nos olhos
- Lesões na córnea
- Amarelecimento da pele e olhos, fezes de cor clara, urina de cor escura. Estes podem ser sinais de problemas no fígado
- Inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que pode causar dificuldade em engolir ou respirar
- Dores de estômago.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Visão dupla (diplopia).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar <Nome de fantasia>

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

[A ser completado nacionalmente]

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) com os seguintes denominações:

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em.

[A ser completado nacionalmente]

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento sítio da internet do/da {Estado Membro/Agência}.