

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

КОРЕВИНТЕ, 10 мг, таблетки

КОРЕВИНТЕ, 20 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: никорандил.

КОРЕВИНТЕ, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг никорандила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: кроскармеллоза натрия – 5 мг (см. раздел 4.4).

КОРЕВИНТЕ, 20 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 20 мг никорандила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: кроскармеллоза натрия – 10 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

КОРЕВИНТЕ, 10 мг, таблетки

Таблетки почти белого цвета с желтоватым оттенком, круглые, с риской на одной стороне.

КОРЕВИНТЕ, 20 мг, таблетки

Таблетки почти белого цвета с желтоватым оттенком, круглые, с риской на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов в случае недостаточной эффективности, противопоказаний к применению или непереносимости антиангинальных препаратов «первого ряда» (таких, как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Препарат обычно назначается в дозе от 10 до 20 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). Рекомендуемая начальная доза никорандила - 10 мг 2 раза в сутки. У пациентов, склонных к головной боли, начальная доза препарата может быть уменьшена до 5 мг 2 раза в сутки.

Эффективная терапевтическая доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от тяжести симптомов заболевания, ответа на лечение и переносимости.

Максимальная суточная доза никорандила составляет 80 мг (40 мг 2 раза в сутки утром и вечером).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Особые требования к режиму дозирования никорандила у пожилых пациентов отсутствуют, однако рекомендуется применять препарат в наименьшей эффективной дозе.

Пациенты с нарушением функции печени и/или почек

У пациентов с нарушениями функции печени и/или почек коррекция дозы препарата не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения никорандила у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к никорандилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Острый инфаркт миокарда (и в течение 3 месяцев после);
- Кардиогенный шок, коллапс;
- Одновременное применение с ингибиторами растворимой гуанилатциклазы (такими как риоцигуат);
- Гиповолемия;
- Отек легких;
- Нестабильная стенокардия;
- Хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской академии по изучению заболеваний сердца (NYHA);
- Выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 уд/мин);
- Атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- Левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения;
- Артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт. ст.);
- Одновременный приём ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил);
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Артериальная гипотензия; нарушения ритма сердца; атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; нарушения функции печени и/или почек; закрытоугольная глаукома; анемия; гиперкалиемия; одновременное применение с трициклическими антидепрессантами, глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (включая ацетилсалициловую кислоту)

и лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в крови, дивертикулярная болезнь кишечника; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Изъязвления и язвы

При применении препаратов никорандила описано возникновение изъязвлений (язв) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожи и слизистых оболочек.

Язвенные поражения ЖКТ

Изъязвления, связанные с приемом никорандила, могут возникать в разных отделах ЖКТ у одного и того же пациента. Язвы резистентны к лечению и, в большинстве случаев, заживают только после отмены никорандила. В случае появления изъязвлений (язв) органов ЖКТ прием препарата должен быть немедленно прекращен.

Медицинские работники должны быть осведомлены о важности своевременной диагностики язв, вызванных никорандилом, и быстрого прекращения приема препарата в случае возникновения таких язв. Согласно имеющейся информации, изъязвления (язвы) могут появиться как вскоре после начала приема никорандила, так и через несколько лет после начала лечения.

Есть сообщения о развитии желудочно-кишечного кровотечения как осложнения язвенных поражений органов ЖКТ при приеме никорандила. Пациенты, одновременно принимающие ацетилсалициловую кислоту или НПВП, имеют повышенный риск развития таких тяжелых осложнений, как желудочно-кишечное кровотечение. Поэтому рекомендуется соблюдать особую осторожность при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты или НПВП с никорандилом.

При прогрессировании язв могут возникать перфорация, свищи или абсцессы. Пациенты с дивертикулярной болезнью кишечника имеют особенно высокий риск образования свищей или перфорации кишечника при приеме препаратов никорандила.

Описаны случаи перфорации органов ЖКТ при одновременном применении никорандила и глюкокортикостероидов. Поэтому совместное применение указанных препаратов следует осуществлять с особой осторожностью.

Изъязвления глаз

Описаны очень редкие случаи конъюнктивита, конъюнктивальной язвы и язвы роговицы, связанные с применением никорандила. Пациенты должны быть предупреждены о симптомах поражения роговицы и необходимости контролировать состояние глаз. В случае появления изъязвлений (язв) роговицы прием препарата необходимо прекратить.

Артериальная гипотензия

Никорандил в терапевтических дозах обладает антигипертензивным действием. Следует с осторожностью применять никорандил в сочетании с другими лекарственными средствами, снижающими АД.

Хроническая сердечная недостаточность

В связи с отсутствием опыта клинического применения противопоказано назначение никорандила пациентам с хронической сердечной недостаточностью III–IV ФК по NYHA.

Гиперкалиемия

При применении никорандила описаны очень редкие случаи развития тяжелой гиперкалиемии. Никорандил следует применять с осторожностью в сочетании с другими лекарственными препаратами, которые могут увеличить содержание калия в крови, особенно у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Фармакологическое действие никорандила частично обусловлено наличием в составе органической нитратной группы. В результате метаболизма органических нитратов возможно образование нитритов, которые могут вызвать метгемоглобинемию у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5

Одновременное применение никорандила с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил) противопоказано в связи с риском развития тяжелой артериальной гипотензии.

Ингибиторы растворимой гуанилатциклазы

Одновременное применение никорандила с ингибиторами растворимой гуанилатциклазы (такими, как риоцигуат) противопоказано, так как может привести к выраженному снижению АД.

Препараты, снижающие АД

Никорандил в терапевтических дозах может снижать АД.

При одновременном применении никорандила с гипотензивными препаратами или другими лекарственными средствами, снижающими АД (например, вазодилататорами, трициклическими антидепрессантами, алкоголем) возможно усиление антигипертензивного действия.

Дапоксетин следует с особой осторожностью назначать одновременно с никорандилом из-за возможности развития ортостатической гипотензии.

Глюкокортикостероиды

Описаны случаи перфорации органов ЖКТ при совместном применении никорандила и глюкокортикостероидов. В случае необходимости одновременного назначения никорандила и кортикостероидов следует соблюдать особую осторожность.

НПВП

У пациентов, одновременно принимающих никорандил и НПВП (в том числе ацетилсалициловую кислоту как в противовоспалительных, так и в кардиопротективных дозах), повышен риск развития тяжелых осложнений со стороны органов ЖКТ, таких как желудочно-кишечные язвы, перфорация и кровотечение.

Лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в крови

Следует соблюдать осторожность при применении никорандила в сочетании с лекарственными средствами, которые могут повышать содержание калия в крови (риск развития гиперкалиемии).

Прочие взаимодействия

Циметидин (ингибитор изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5 системы цитохрома P450) и рифампицин (индуктор изофермента CYP3A4) не оказывают существенного влияния на метаболизм никорандила. Никорандил не влияет на фармакодинамику варфарина и аценокумарола.

В клинических исследованиях не были выявлены фармакодинамические и/или фармакокинетические взаимодействия никорандила с бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, дигоксином, комбинацией дигоксина с фуросемидом, аценокумаролом, рифампицином и циметидином.

Имеющийся на сегодняшний день клинический опыт свидетельствует о том, что нитраты в форме таблеток с пролонгированным высвобождением при одновременном применении с никорандилом не влияют на клиническую переносимость последнего. Однако в связи с тем, что молекула никорандила содержит нитратную группу, следует проявлять осторожность при совместном назначении с нитратами в связи с возможностью потенцирования антигипертензивного действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыт применения препаратов никорандила у беременных ограничен или отсутствует. Исследования на животных не продемонстрировали прямого или косвенного вредного воздействия в отношении репродуктивной функции. В качестве меры предосторожности препарат не следует применять во время беременности.

Лактация

Исследования на животных показали, что никорандил выделяется в небольших количествах в грудное молоко. Неизвестно, экскретируется ли никорандил в грудное молоко человека, в связи с чем применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Никорандил, как и другие сосудорасширяющие препараты, может снижать АД, вызывать головокружение и ощущение слабости, и, таким образом, оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Эти эффекты могут усиливаться при одновременном применении с другими лекарственными средствами, снижающими АД (например, вазодилататорами, трициклическими антидепрессантами). Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции приведены ниже в соответствии с системно-органной классификацией и по частоте их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq$ от $1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq$ от $1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq$ от $1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения метаболизма и питания:

очень редко – гиперкалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль;

часто – головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень редко – язва роговицы, язва конъюнктивы, конъюнктивит;

частота неизвестна – диплопия.

Нарушения со стороны сердца:

часто – увеличение частоты сердечных сокращений.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – расширение сосудов кожи с ощущением «прилива жара»;

нечасто – снижение АД.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – тошнота, рвота, неприятные ощущения в желудке, ректальное кровотечение*;

нечасто – язва слизистой полости рта*;

редко – гастроинтестинальные язвы (стоматит, афтозный стоматит, язва слизистой полости рта, язва языка, язва тонкого кишечника, язва толстого кишечника, анальная язва);

очень редко – боль в животе*;

частота неизвестна – желудочно-кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко – нарушения функции печени (такие как гепатит, холестаз или желтуха).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко – кожный зуд, кожная сыпь;

нечасто – ангионевротический отек*;

очень редко – ангионевротический отек, изъязвления кожи и слизистых оболочек (преимущественно перианальные язвы, генитальные язвы и парастомальные язвы).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто*/редко – миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – ощущение слабости.

*нежелательные реакции были зарегистрированы в клиническом исследовании при применении никорандила в дополнение к стандартной антиангинальной терапии у пациентов со стабильной стенокардией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Описание отдельных нежелательных реакций

Были зарегистрированы осложнения желудочно-кишечных язв, такие как перфорация, свищ или образование абсцесса, иногда приводящие к желудочно-кишечному кровотечению и потере веса.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Ожидаемыми проявлениями острой передозировки никорандила являются периферическая вазодилатация, выраженное снижение АД и рефлексорная тахикардия.

Лечение

Рекомендуется контроль показателей сердечно-сосудистой системы и общие вспомогательные мероприятия (например, перевод пациента в положение «лежа» с поднятыми ногами или с опущенным головным концом кровати). При отсутствии эффекта рекомендуется восполнение объема циркулирующей плазмы внутривенным введением плазмозамещающих растворов. В случае развития жизнеугрожающих состояний возможно применение вазопрессоров.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний сердца; вазодилататоры для лечения заболеваний сердца; другие вазодилататоры для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: C01DX16

Никорандил (эфир N-(2-гидроксиэтил)никотинамида и азотной кислоты) – вазодилататор с двойным механизмом действия, вызывающий расслабление гладкомышечных клеток артериальных и венозных сосудов.

Обладает способностью открывать калиевые каналы. Посредством активации калиевых каналов никорандил вызывает гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток сосудистой стенки, которая приводит к релаксации гладких мышц, расширению артерий и снижению постнагрузки. Кроме того, активация калиевого канала оказывает кардиопротективный эффект, имитирующий ишемическое preconditionирование миокарда.

Благодаря наличию в составе нитратной группы никорандил также расслабляет гладкую мускулатуру (особенно в венозной системе) посредством увеличения внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Это приводит к увеличению объема емкостных кровеносных сосудов и снижению преднагрузки.

Было показано, что никорандил оказывает непосредственное влияние на коронарные артерии (как на неизмененные, так и на стенозированные сегменты), не приводя к развитию феномена «обкрадывания». Кроме того, снижение конечного диастолического давления и напряжения стенки уменьшает внесосудистый компонент сосудистого сопротивления. В конечном счете это приводит к улучшению оксигенации и увеличению кровотока в постстенотических областях миокарда.

Кроме того, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что никорандил обладает спазмолитической активностью и устраняет спазм коронарных артерий, вызванный метахолином или норадреналином.

Никорандил не оказывает непосредственного влияния на сократительную функцию миокарда.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Никорандил быстро всасывается из ЖКТ, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 30–60 минут. Абсолютная биодоступность составляет 75 %. Не подвержен эффекту «первого прохождения» через печень.

При приеме препарата 2 раза в сутки равновесная концентрация никорандила в плазме крови достигается в течение 4–5 дней.

Распределение

После внутривенного введения объем распределения составляет 1,04 л/кг. Никорандил незначительно связывается с белками плазмы крови. Свободная фракция в плазме крови составляет около 75 %.

Биотрансформация

Никорандил в основном метаболизируется в печени посредством денитрирования с образованием нескольких метаболитов, не обладающих фармакологической активностью.

Элиминация

Элиминация никорандила из плазмы имеет двухфазный характер. В быстрой фазе период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 1 час; в конечной фазе при приеме препарата внутрь в дозе 20 мг 2 раза в сутки $T_{1/2}$ составляет примерно 12 часов. Никорандил выводится почками, преимущественно в виде метаболитов.

Особые группы пациентов

Не выявлены существенные изменения фармакокинетики никорандила у лиц пожилого возраста, у пациентов с заболеваниями печени или хронической почечной недостаточностью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Кроскармеллоза натрия

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Стеариновая кислота

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в пачке картонной.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из фольги ОПА/АЛ/ПЭ с влагопоглотителем и алюминиевой фольги.

2, 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом.

Особых требований нет.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Чешская Республика

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.,

Телчска 377/1, Михле, 140 00 Прага 4, Чешская Республика.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ПРО.МЕД.ЦС»,

115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1, этаж 4, помещение 4

Тел.: +7 (495) 664-44-11, +7 (929) 546-90-29

Эл. почта: info@promedcs.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Коревинте доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>