

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

Кординик, 10 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: никорандил.

Каждая таблетка содержит 10 мг никорандила.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого со слабым серовато-желтоватым оттенком цвета с фаской и делительной риской на одной стороне.

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

Препарат Кординик показан к применению у взрослых от 18 лет для симптоматического лечения стабильной стенокардии 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 и кратность приема 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 прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- детский возраст до 18 лет (см. раздел 4.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При артериальной гипотензии; нарушениях ритма сердца; атриовентрикулярной блокаде I степени; стенокардии Принцметала; нарушениях функции печени и/или почек; закрытоугольной глаукоме; анемии; гиперкалиемии; одновременном применении с трициклическими антидепрессантами, глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (включая ацетилсалициловую кислоту) и лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в крови; дивертикулярной болезни кишечника; дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Изъязвления и язвы

При применении препаратов никорандила описано возникновение изъязвлений (язв) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожи и слизистых оболочек (см. раздел 4.8).

Язвенные поражения органов желудочно-кишечного тракта

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 Кординик должен быть немедленно прекращен (см. раздел 4.8).

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 (см. раздел 4.5).

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 Кординик необходимо прекратить (см. раздел 4.8).

Артериальная гипотензия

Никорандил в терапевтических дозах обладает антигипертензивным действием. Следует с осторожностью применять никорандил в сочетании с другими лекарственными средствами, снижающими АД (см. разделы 4.5 и 4.8).

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 средствами, которые могут увеличить содержание калия в крови, особенно у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (см. разделы 4.5 и 4.8).

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Кординик 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.

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 (см. раздел 4.4).

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 (см. раздел 4.4).

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

При одновременном применении никорандила с лекарственным средством сапроптерин возможно снижение АД ниже нормы.

Глюкокортикостероиды

Описаны случаи перфорации органов ЖКТ при совместном применении никорандила и глюкокортикостероидов. В случае необходимости одновременного назначения никорандила и кортикостероидов следует соблюдать особую осторожность (см. раздел 4.4).

НПВП

У пациентов, одновременно получающих никорандил и НПВП (в том числе ацетилсалициловую кислоту как в противовоспалительных, так и в кардиопротективных дозах), повышен риск развития серьезных осложнений со стороны органов ЖКТ, таких как желудочно-кишечные язвы, перфорации и кровотечения (см. раздел 4.4).

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) (см. разделы 4.4 и 4.8).

Прочие взаимодействия

Циметидин (ингибитор CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5) и рифампицин (индуктор 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 Кординик не следует применять во время беременности.

Лактация

Исследования на животных показали, что никорандил в небольших количествах выделяется в грудное молоко. Неизвестно, экскретируется ли никорандил в грудное молоко человека, в связи с чем применение препарата Кординик 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 профиля безопасности

Наиболее распространенной нежелательной реакцией является головная боль, возникающая особенно часто в первые дни лечения. Постепенное повышение дозы может уменьшить частоту появления головных болей (см. раздел 4.2).

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Распределение по частоте встречаемости нежелательных реакций произведено в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения метаболизма и питания:

очень редко: гиперкалиемия (см. разделы 4.4. и 4.5).

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: головная боль;

часто: головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень редко: язва роговицы, язва конъюнктивы, конъюнктивит (см. раздел 4.4);

частота неизвестна: диплопия.

Нарушения со стороны сердца:

часто: увеличение ЧСС.

Нарушения со стороны сосудов:

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

нечасто: снижение АД.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто: тошнота, рвота, 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 (см. раздел 4.4).

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.

Уполномоченный орган: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Ожидаемыми проявлениями острой передозировки никорандила являются периферическая вазодилатация, выраженное снижение АД и рефлекторная 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

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 аденозинтрифосфат-зависимые (АТФ-зависимые) калиевые каналы. Посредством активации АТФ-зависимых калиевых каналов никорандил вызывает гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток сосудистой стенки, уменьшает поступление ионов кальция (Ca^{2+}) в цитозоль, что приводит к релаксации гладких мышц, расширению артерий и снижению посленагрузки. Кроме того, активация АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий приводит к кардиопротективным эффектам за счет имитирования ишемического preconditionирования.

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 коронарного 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. Никорандил не влияет на показатели липидного обмена и метаболизм глюкозы.

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 пациентов пожилого возраста, у пациентов с заболеваниями печени или хронической почечной недостаточностью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал картофельный

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Кальция стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПИК-ФАРМА», 125047, г. Москва, пер. Оружейный, д. 25, стр. 1, помещ. I, этаж 1.

Тел.: + 7 (495) 925-57-00

pikfarma@pikfarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПИК-ФАРМА», 125047, г. Москва, пер. Оружейный, д. 25, стр. 1, помещ. I, этаж 1.

Тел.: + 7 (495) 925-57-00

pikfarma@pikfarma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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