

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Doranic 10 mg compresse

Doranic 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 10 mg di Doranic contiene 10 mg di nicorandil.

Ogni compressa da 20 mg di Doranic contiene 20 mg di nicorandil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa piatta, rotonda, di colore da bianco a biancastro, con una linea di rottura su un lato.

Compressa piatta, rotonda, di colore da bianco a biancastro.

Le compresse di Doranic 10 mg possono essere divise in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Prevenzione e trattamento a lungo termine dell'angina pectoris cronica stabile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg di nicorandil due volte al giorno, preferibilmente di mattina e di sera.

Una dose iniziale più bassa, di 5 mg due volte al giorno, può essere impiegata (per pochi giorni) nei pazienti particolarmente suscettibili al mal di testa.

In seguito, il dosaggio va titolato verso l'alto, in base alla risposta clinica e alla tolleranza del paziente.

Il dosaggio terapeutico usuale è nell'intervallo compreso tra 10 e 20 mg di nicorandil due volte al giorno, ma se necessario è possibile impiegare un massimo di 30 mg due volte al giorno.

Anziani

Per i pazienti anziani, si raccomanda l'uso della dose minima efficace.

Popolazione pediatrica

L'uso di Doranic 10 mg Doranic 20 mg compresse non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della insufficienza di dati sulla sicurezza e efficacia.

UK-H-3858-001-002-DC

4.3 Controindicazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Doranic 10 mg, Doranic 20 mg compresse è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al nicorandil o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il nicorandil non deve essere usato in caso di shock cardiogeno, ipotensione arteriosa o scompenso ventricolare sinistro con bassa pressione di riempimento.

È controindicato l'uso concomitante di nicorandil e inibitori della fosfodiesterasi 5, poiché può indurre un grave calo della pressione arteriosa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Con il nicorandil sono state riportate ulcere gastrointestinali, ulcerazioni cutanee e mucose. Queste risultano refrattarie al trattamento e la maggior parte di esse risponde solo alla sospensione del trattamento con il nicorandil. Se compaiono ulcerazioni, si raccomanda di interrompere il trattamento con il nicorandil.

Nell'ambito di un uso concomitante di nicorandil e corticosteroidi sono state riportate perforazioni gastrointestinali. Si consiglia prudenza nel prendere in considerazione l'uso concomitante.

Il nicorandil deve essere usato con cautela nei pazienti che possono avere una deplezione ematica o in quelli che presentano bassa pressione arteriosa sistolica (es. sotto i 100 mmHg), edema polmonare acuto o infarto miocardico acuto con scompenso ventricolare sinistro acuto e basse pressioni di riempimento.

Si raccomanda cautela se il nicorandil è usato in associazione con altri medicinali ad effetto ipotensivo (vedere paragrafo 4.5).

Le compresse sono sensibili all'umidità, per cui i pazienti vanno invitati a tenerle nel blister fino al momento dell'assunzione.

Pazienti pediatrici

Doranic 10 mg Doranic 20 mg non è raccomandato nei pazienti pediatrici poiché la sua sicurezza e la sua efficacia non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

È controindicato l'uso concomitante di nicorandil e inibitori della fosfodiesterasi 5 (es. sildenafil, tadalafil, vardenafil), poiché può indurre un grave calo della pressione arteriosa.

Le dosi terapeutiche di nicorandil possono abbassare la pressione arteriosa dei pazienti ipotensi. Se il nicorandil è usato assieme ad agenti antipertensivi o ad altri medicinali con effetto ipotensivo (es. vasodilatatori, antidepressivi triciclici, alcool), l'effetto ipotensivo può essere aumentato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sebbene gli studi sugli animali non abbiano dimostrato alcun effetto teratogeno del nicorandil, il medicinale non è stato studiato nella gravidanza umana; perciò, Doranic 10 mg, Doranic 20 mg deve essere usato nelle donne in gravidanza solo se il beneficio atteso supera qualsiasi rischio potenziale.

Allattamento

Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato che il nicorandil viene escreto in piccole quantità nel latte materno. Non è noto se il nicorandil sia escreto nel latte materno umano, perciò Doranic 10 mg Doranic 20 mg non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

Il nicorandil non ha alterato la fertilità negli studi condotti sugli animali. Non sono disponibili dati sull'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli effetti ipotensivi del nicorandil possono ridurre la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Questo effetto può essere aumentato in associazione con alcool o con altri prodotti ad effetto ipotensivo (es. vasodilatatori, antidepressivi triciclici) (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti sono invitati a non guidare e a non usare macchinari, finché non si stabilisce che le loro prestazioni rimangono inalterate con il nicorandil.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia riguardante la frequenza, usata di seguito:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$)

Frequenza	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Classificazione per sistemi e organi					
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, soprattutto nei primi giorni di trattamento.	Capogiro			
Patologie cardiache		Aumento della frequenza cardiaca in seguito alla somministrazione di dosi elevate.	Tachicardia (a dosi elevate)	Palpitazioni	
Patologie vascolari		Vasodilatazione e cutanea con vampate	Riduzione della pressione arteriosa		
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito		Ulcere gastrointestinali quali afte, ulcere buccali, ulcere linguali, ulcere intestinali e anali. Queste ulcere, se avanzate, possono evolvere in perforazioni, fistole o formazione di ascessi (vedere paragrafo 4.4).	

Patologie epatobiliari					Patologie del fegato quali epatite, colestasi o ittero.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Diversi tipi di eruzione cutanea, prurito	Angioedema. ulcerazioni cutanee e mucose (per lo più ulcerazioni perianali, ulcerazioni genitali e ulcerazioni parastomali (vedere paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sensazione di debolezza			

Informazioni aggiuntive

Inoltre, sono stati riportati i seguenti eventi a frequenze differenti nello studio IONA (Impact of Nicorandil in Angina), condotto solo in soggetti a elevato rischio di eventi cardiovascolari.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: angioedema

Patologie gastrointestinali

Comune: sanguinamento rettale

Non comune: ulcerazioni buccali

Molto raro: dolore addominale

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: mialgia

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio acuto, la probabile sintomatologia può essere una vasodilatazione periferica con calo della pressione arteriosa e tachicardia riflessa.

Gestione

Si raccomandano il monitoraggio della funzione cardiaca e le misure generali di supporto. In caso di mancato successo, si raccomanda l'aumento del volume plasmatico circolante mediante sostituzione di liquidi. In situazioni potenzialmente fatali va presa in considerazione la somministrazione di vasopressori.

Non ci sono esperienze di massiccio sovradosaggio nell'uomo. La LD50 del nicorandil nei roditori, dopo somministrazione orale, è nell'ordine di 1.200 mg/kg e di 62,5-125 mg/kg nel cane.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri vasodilatatori usati nelle malattie cardiache
Codice ATC: C01DX16

Il nicorandil presenta un doppio meccanismo d'azione, che conduce al rilasciamento della muscolatura liscia vascolare. L'effetto di apertura dei canali del potassio induce la vasodilatazione arteriosa, riducendo così il postcarico, mentre la componente nitrato promuove il rilasciamento venoso e una riduzione del precarico. Il nicorandil ha un effetto diretto sulle arterie coronarie, senza condurre a un fenomeno di furto. L'azione globale migliora il flusso ematico verso le regioni post-stenotiche e il bilancio dell'ossigeno nel miocardio.

Una riduzione delle complicanze della malattia coronarica è stata dimostrata nei pazienti con angina pectoris trattati con il nicorandil nello studio IONA.

Questo è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a endpoint cardiovascolare, condotto su 5.126 pazienti, per stabilire se il nicorandil possa ridurre la frequenza degli eventi coronarici negli uomini e nelle donne con angina pectoris cronica stabile in trattamento con antianginosi standard, a elevato rischio di eventi cardiovascolari definito da: 1) pregresso infarto miocardico, o 2) intervento di bypass coronarico, o 3) malattia coronarica confermata all'angiografia o un test da sforzo positivo nei due anni precedenti, assieme a una delle seguenti condizioni: ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG, frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 45\%$ o una dimensione telediastolica > 55 mm, età ≥ 65 anni, diabete (di tipo 1 o 2), ipertensione arteriosa, malattia vascolare periferica o malattia cerebrovascolare. I pazienti sono stati esclusi dallo studio se ricevevano una sulfonilurea, poiché si è ritenuto che questi pazienti non avrebbero potuto trarne giovamento (le sulfoniluree hanno la capacità di chiudere i canali del potassio e possono, quindi, antagonizzare alcuni effetti del nicorandil). Il follow-up dello studio per l'analisi degli endpoint è avvenuto per un periodo compreso tra 12 e 36 mesi, con una media di 1,6 anni.

L'endpoint primario di morte da malattia coronarica (*coronary heart disease*, CHD), infarto miocardico non fatale o ricovero ospedaliero non pianificato per dolore toracico di origine cardiaca si è verificato nel 13,1% dei pazienti trattati con nicorandil, rispetto al 15,5% dei pazienti che ricevevano il placebo (rapporto di rischio 0,83, $p = 0,014$). Il tasso di sindrome coronarica acuta (morte da CHD, IM non fatale o angina instabile) è stato del 6,1% nei pazienti trattati con nicorandil, rispetto al 7,6% dei pazienti che ricevevano il placebo (rapporto di rischio 0,79, $p = 0,028$). Tutti gli eventi cardiovascolari sono stati significativamente meno frequenti nel gruppo nicorandil rispetto al gruppo placebo, 14,7% vs. 17,0% (rapporto di rischio 0,86, $p = 0,027$). La validità di questi dati è stata confermata dalla nuova analisi dell'endpoint primario, utilizzando la mortalità da tutte le cause piuttosto che quella cardiovascolare (nicorandil 14,9% rispetto al placebo 17,3%, rapporto di rischio 0,85, $p = 0,021$). Lo studio non era espressamente destinato, né ha messo in evidenza, alcuna riduzione statisticamente significativa di uno qualsiasi degli endpoint individuali singoli.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il nicorandil è ben assorbito e non presenta alcun metabolismo presistemico significativo. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte in 30-60 minuti e sono direttamente correlate al dosaggio. Il metabolismo consiste principalmente nella denitrazione della molecola con confluenza nella via della nicotinamide e meno del 20% della dose somministrata è escreto nelle urine. La fase principale di eliminazione ha un'emivita di circa 1 ora. Il nicorandil si lega solo debolmente alle proteine plasmatiche. Negli anziani e nei pazienti affetti da epatopatia o insufficienza renale cronica non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti del profilo farmacocinetico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità acuta e a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Gli effetti osservati negli studi di tossicità riproduttiva (aumentata perdita preimpianto, mortalità fetale e mortalità perinatale) e negli studi di tossicità a dosi ripetute (danno testicolare e della muscolatura scheletrica nel ratto ed effetti cardiovascolari nel cane) sono comparsi a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima umana: ciò indica una ridotta rilevanza per l'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio amido glicolato (tipo A)

Acido stearico

Mannitolo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

15 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Doranic 10 mg, Doranic 20 mg compresse è disponibile in blister in poliammide/alluminio/PE/disseccante/PE-Alu/PE da 10 compresse.

Confezioni: 20, 30 e 60 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helm AG

Nordkanalstr. 28

20097 Amburgo

Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.

041350012 "10 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PE/AL/PE

041350024 "10 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PE/AL/PE

041350036 "10 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PE/AL/PE

041350048 "20 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PE/AL/PE

041350051 "20 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PE/AL/PE

041350063 "20 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PE/AL/PE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23.01.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2011