



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,  
Москва, ГСП-4, 127994

тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

07.06.2019 № 20-3/973

На № 2-67763 от 30.05.2019

Заявителям регистрации и  
производителям лекарственных  
препаратов, содержащих в  
качестве действующего  
вещества никорандил

В связи с письмом ФГБУ «Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения» Минздрава России от 30.05.2019 № 2-67763  
Департамент государственного регулирования обращения лекарственных  
средств сообщает о необходимости внесения изменений в инструкции  
по применению зарегистрированных в Российской Федерации  
лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих в  
качестве действующего вещества никорандил, согласно актуальной  
информации об опыте их клинического применения.

Приложение: письмо ФГБУ «Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения» Минздрава России от 30.05.2019 № 2-67763  
на 7 л.

Директор Департамента  
государственного регулирования  
обращения лекарственных средств

Ф.А. Романов

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(Минздрав России)

федеральное  
государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения»  
(ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России)

127051 Москва, Петровский бульвар д. 8, стр. 2  
Тел. (499) 190-18-18, (495) 625-43-48, (495) 625-43-42

29 МАЙ 2019

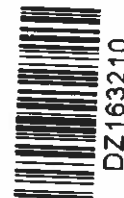
№ 1462

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**Информационное письмо**



№2-67763 от 30.05.2019



Уважаемый Филипп Александрович!

В ходе подготовки требований к безопасности, эффективности лекарственных средств, основанных на современной научно обоснованной информации об опыте клинического применения лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества никорандил, была выявлена необходимость унификации инструкций по медицинскому применению и приведения их в соответствие следующим требованиям:

1. В связи с выявленными при постмаркетинговом применении лекарственных препаратов никорандила существенными проблемами безопасности (высокая частота язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, включая язвы полости рта), до получения дополнительных данных исключить показание к применению «Купирование приступов стенокардии», допускающее многократный сублингвальный прием никорандила в течение суток, и удалить соответствующую информацию из разделов «Фармакодинамика» и «Способ применения и дозы».

2. Раздел «Фармакодинамика» привести в следующей редакции:

«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 клетки, которая приводит к релаксации гладких мышц, расширению артерий и снижению постнагрузки. Кроме того, активация калиевого канала оказывает кардиопротективный эффект, имитирующий ишемическое прекондиционирование 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».

### 3. Раздел «Фармакокинетика» привести в следующей редакции:

«Никорандил быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, 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.

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%.

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

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 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».

4. Раздел «Показания к применению» привести в следующей редакции: «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)».

5. В разделе «Противопоказания» дополнительно привести следующие противопоказания: «Одновременное применение с ингибиторами растворимой гуанилатциклазы (такими как риоцигуат)», «Гиповолемия», «Отек лёгких».

6. Раздел «С осторожностью» привести в следующей редакции: «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 (включая ацеилсалициловую кислоту) и лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в крови; дивертикулярная болезнь кишечника; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы».

7. Раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» привести в следующей редакции:

#### «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.

#### Период грудного вскармливания

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».

8. Раздел «Способ применения и дозы» привести в следующей редакции:

«Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от времени приёма пищи.

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

##### Пожилой возраст

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».

9. Раздел «Побочное действие» привести в следующей редакции.

«Нарушения со стороны обмена веществ 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 артериального давления.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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 скелетно-мышечной и соединительной ткани:

нечасто\* / редко: миалгия.

Общие расстройства и нарушения 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».

10. Раздел «Передозировка» привести в следующей редакции:

«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».

11. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» привести в следующей редакции:

#### «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 артериального давления.

#### Препараты, снижающие артериальное давление

Никорандил в терапевтических дозах может снижать артериальное давление. При одновременном применении никорандила с гипотензивными препаратами или другими лекарственными средствами, снижающими артериальное давление (например, вазодилататорами, трициклическими антидепрессантами, алкоголем) возможно усиление антигипертензивного действия.

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

#### Глюкокортикостероиды

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

#### Нестероидные противовоспалительные препараты (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 желудочно-кишечного тракта, 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 CYP1A2, CYP2D6 и 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».

12. Раздел «Особые указания» привести в следующей редакции:

«Изъязвления и язвы

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

Язвенные поражения органов желудочно-кишечного тракта (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 нестероидные противовоспалительные препараты (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 артериальное давление.

#### 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».

13. Раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами» привести в следующей редакции:

«Никорандил, как и другие сосудорасширяющие препараты, может снижать артериальное давление, 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 артериальное давление (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».

С уважением,  
заместитель генерального директора  
по экспертизе ЛС



В.А. Меркулов