

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Persantin® 75 mg tabletti, päällystetty

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dipyridamoli 75 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sakkaroosi 28 mg ja paraoranssi (E110) 0,85 mg (ks. kohta 4.4).  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on kiiltävä punainen päällyys ja keltainen ydin (Ø 8,4 mm, korkeus 4,3 mm).

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Persantin-valmiste on tarkoitettu tromboemboolian estoon yhdistelmähoitona oraalisten antikoagulanttien kanssa potilaille, joilla on mekaaninen läppäproteesi.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annostus on yksilöllinen.

Suosittelava annos on 225–450 mg päivässä jaettuna 3 annokseen. Enimmäisannos on 600 mg vuorokaudessa.

#### *Pediatriset potilaat*

On olemassa vain rajoitetusti tietoa Persantin-valmisteen käytöstä lapsille.

#### Antotapa

Tabletit otetaan mieluiten ennen ateriaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys dipyridamolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden ominaisuuksiensa ohella dipyridamoli on vasodilataattori. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta potilaille, joilla on vaikea sepelvaltimotauti, mukaanlukien epästabili angina pectoris tai äskettäin sairastettu sydäninfarkti, vasemman kammion ulosvirtausahtauma tai hemodynaaminen instabiliteetti (esim. kompensoimaton sydämen vajaatoiminta).

Kliinisen kokemuksen perusteella suositellaan, että potilaat, joita hoidetaan suun kautta annettavalla dipyridamolilla ja jotka läpikäyvät farmakologisen rasituskokeen i.v.-dipyridamolilla, lopettavat suun kautta otettavan dipyridamolien käytön 24 tuntia ennen rasituskoetta. Käytön jatkaminen saattaa heikentää kokeen herkkyyttä.

Myasthenia gravis –potilaiden hoitoa voidaan joutua säätämään dipyridamoliannoksen muuttamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

On raportoitu joitakin tapauksia, joissa konjugoitumatonta dipyridamolia on esiintynyt sappikivissä vaihtelevassa määrin (dipyridamolien osuus on ollut enimmillään 70 % kiven kuivapainosta). Kaikissa tapauksissa potilaat ovat olleet iäkkäitä ja heillä on ollut nouseva sappitietulehdus ja heitä on hoidettu dipyridamolilla useita vuosia. Mikään ei viittaa siihen, että dipyridamoli olisi ollut syynä sappikivien muodostukseen näillä potilailla. On mahdollista, että sapessa tapahtunut konjugoidun dipyridamolien bakteerinen deglukuronidaatio on mekanismi, joka aiheuttaa dipyridamolien esiintymisen sappikivissä.

Valmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasasiinivajaatoimintaa, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Valmiste sisältää paraoranssia (E 110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Dipyridamoli lisää adenosiinipitoisuutta plasmassa ja voimistaa sen kardiovaskulaarisia vaikutuksia, minkä vuoksi adenosiniannoksen tarkistamista pitää harkita.

Kun dipyridamolia käytetään yhdessä veren hyytymiseen vaikuttavien lääkeaineiden kuten antikoagulanttien ja verihiutaleiden aggregaation estäjien kanssa täytyy ottaa huomioon kyseisten valmisteiden turvallisuusprofiili. Dipyridamolien yhdistäminen asetyylisalisyylihappoon ei lisää verenvuototapausten määrää. Verenvuotojen esiintymistiheydessä tai vakavuusasteessa ei ole havaittu eroja yhdistettäessä dipyridamoli varfariinihoitoon.

Dipyridamoli saattaa voimistaa verenpainetta alentavien aineiden hypotensiivistä vaikutusta. Dipyridamoli saattaa kumota kolinesteraasi-inhibiittoreiden antikolinesteraasi-vaikutuksen ja siten mahdollisesti huonontaa myasthenia gravis -potilaiden vointia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Raskauden aikaisesta turvallisuudesta ihmisellä ei ole riittävästi tietoa, mutta pitkäaikainen kokemus Persantin-valmisteella ei ole antanut viitteitä raskauden aikaisista vaurioista. Non-kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu vaaraa (ks. kohta 5.3).

Lääkkeitä ei kuitenkaan pidä käyttää raskauden aikana, etenkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ellei oletettu hyöty ole suurempi kuin sikiöön kohdistuva mahdollinen riski.

##### Imetys

Persantin-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana muutoin kuin lääkärin määräyksellä.

##### Hedelmällisyys

Tutkimuksia Persantin-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Non-kliinisissä tutkimuksissa dipyridamolilla ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaille pitää kuitenkin kertoa, että heille voi Persantin-hoidon aikana ilmetä epätoivottuja vaikutuksia kuten heitehuimausta. Sen vuoksi varovaisuutta on noudatettava autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. Jos hoidon aikana ilmenee heitehuimausta, on suositeltavaa välttää autolla ajoa ja koneiden käyttöä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa tapaa: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kun Persantin-valmistetta otetaan suositeltavina annoksina, haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä.

### Veri ja imukudos

Tuntematon: Trombosytopenia\*

### Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Yliherkkyysoireet\*, angioedeema\*

### Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky, heitehuimaus

### Sydän

Yleinen: Angina pectoris  
Tuntematon: Takykardia\*

### Verisuonisto

Tuntematon: Hypotensio\*, kuumat aallot\*

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Tuntematon: Bronkospasmi\*

### Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Ripuli, pahoinvointi  
Yleinen: Oksentelu

### Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: Ihottuma  
Tuntematon: Urtikaria\*

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Myalgia

### Vammat ja myrkytykset

Tuntematon: Operatiivinen verenvuoto\*, toimenpiteen jälkeinen verenvuoto\*

\* = Tämä haittavaikutus on havaittu markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Haittavaikutuksen esiintyvyys on 95 % varmuudella enintään melko harvinaista, mahdollisesti tätäkin vähäisempää.

Tarkan esiintyvyyden arviointi ei ole mahdollista, koska tämä haittavaikutus ei tullut esiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 1654 potilasta.

Dipyridamolin esiintyminen sappikivissä; ks. kohta 4.4.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Dipyridamolin yliannostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Yliannostuksen oireina saattaa ilmetä lämmön tunnetta, punastumista, hikoilua, rauhattomuutta, heikotusta, heitehuimausta ja rintakipuja. Verenpaineen laskua ja takykardiaa saattaa myös ilmetä.

### Hoito

Oireenmukaista hoitoa suositellaan. Mahahuuhtelua, aktiivihien antoa tai suolihuuhtelua pitää harkita. Ksantiinijohdosten (esim. aminofylliinin) antaminen saattaa kumota dipyridamolin yliannostuksen hemodynaamiset vaikutukset. Koska dipyridamolin jakautuminen kudoksiin on runsasta ja se eliminoituu pääasiassa maksan kautta, sen poistaminen tehostetusti on todennäköisesti vaikeaa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet, ATC-koodi: B01AC07.

Dipyridamoli estää adenosiinin takaisinottoa punasoluihin, verihiutaleisiin ja endoteelisoluihin *in vitro* ja *in vivo*. Esto nousee suurimmillaan noin 80 prosenttiin ja on terapeuttisilla pitoisuuksilla (0,5-2 µg/ml) annoksesta riippuvainen. Näin ollen verihiutaleen A<sub>2</sub>-reseptoriin vaikuttavan adenosiinin pitoisuus lisääntyy paikallisesti, mikä stimuloi verihiutaleiden adenyylaattisyklaasia ja lisää verihiutaleiden syklisen AMP:n pitoisuuksia. Erilaisten ärsykkeiden, kuten verihiutaleita aktivoivan tekijän (platelet activating factor, PAF), kollageenin ja adenosiinidifosfaatin (ADP), aiheuttama verihiutaleiden aggregaatio estyy. Verihiutaleiden vähentynyt aggregaatio laskee verihiutaleiden kulutusta kohti normaalia tasoa. Adenosiinilla on lisäksi verisuonia laajentava vaikutus, ja tämä on yksi mekanismi, jolla dipyridamoli laajentaa verisuonia.

Dipyridamoli estää fosfodiesteriäsiä (PDE) eri kudoksissa. Vaikka syklisen AMP-PDE:n esto on heikkoa, terapeuttisilla annoksilla dipyridamoli estää syklisen GMP-PDE:n toiminnan ja siten lisää EDRF:n (endoteelin tuottama relaksoiva tekijä, havaitaan typpioksidina) tuottaman syklisen GMP:n pitoisuutta. Dipyridamoli myös stimuloi prostasyklinin biosynteesiä ja vapautumista endoteelistä.

Dipyridamoli pienentää subendoteliaalisten rakenteiden trombogeenisyyttä lisäämällä suojaavan välittäjän 13-HODE:n (13-hydroksioktadekadienihappo) pitoisuutta.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Päällystettyjen tablettien ottamisen jälkeen on ensin 10–15 minuutin aikaviive johtuen tablettien hajoamisesta ja mahan tyhjenemisestä. Sen jälkeen lääke imeytyy nopeasti ja dipyridamolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yhden tunnin jälkeen. Vakaassa tilassa annoksella 75 mg kolme kertaa päivässä, keskimääräinen geometrinen huippupitoisuus on 1,86 µg/ml (1,23-3,27 µg/ml) ja alimmat pitoisuudet 0,13 µg/ml (0,06-0,26 µg/ml). Annoksella 75 mg neljä kertaa vuorokaudessa vastaava huippupitoisuus on 1,54 µg/ml (0,975-2,17 µg/ml), alimmat pitoisuudet 0,269 µg/ml (0,168-0,547 µg/ml). Dipyridamolin farmakokineetiikka kerta-annoksen jälkeen on annoslineaarista välillä 25 -150 mg.

Farmakokineettiset arviot sekä tutkimustulokset vakaan tilan olosuhteissa viittaavat siihen, että annostelu kolme tai neljä kertaa vuorokaudessa on sopivaa. Tablettimuotoisen dipyridamolin absoluuttinen hyötyosuus vakaassa tilassa on keskimäärin 60 % ja suhteellinen hyötyosuus keskimäärin 95 % verrattuna liuosmuotoiseen dipyridamoliin. Tämä johtuu osittain dipyridamolin epätäydellisestä imeytymisestä ja osittain maksan ensikierron vaikutuksesta. Maksan ensikierron metabolia poistaa annetusta annoksesta noin kolmanneksen.

### Jakautuminen

Korkean lipofiilisyytensä, log P 3,92 (n-oktanoli/0,1 N, NaOH), vuoksi dipyridamoli jakautuu useisiin elimiin. Non-kliniiset tutkimukset viittaavat siihen, että dipyridamoli jakautuu ensisijaisesti maksaan, sitten keuhkoihin, munuaisiin, pernaan ja sydämeen. Dipyridamoli ei läpäise veri-aivo-estettä suuressa määrin. Istukan läpi dipyridamoli kulkeutuu vain vähäisessä määrin. Non-kliniiset tiedot viittavat myös siihen, että dipyridamoli voi erittyä rintamaitoon. Dipyridamoli sitoutuu plasman proteiineihin 97-99 prosenttisesti. Ensisijaisesti dipyridamoli sitoutuu happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja albumiiniin.

### Biotransformaatio

Dipyridamoli metaboloituu maksassa glukuronihappokonjugaation kautta lähinnä monoglukuronidiksi ja vain vähäisessä määrin diglukuronidiksi. Oraalisen annon jälkeen plasmassa noin 80 % kokonaismäärästä on lähtöainetta ja 20 % monoglukuronidia.

### Eliminaatio

Persantin-valmisteiden eliminaation puoliintumisaika on 2,2–3 tuntia. Viivästynyt terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 15 tuntia. Tällä terminaalisisella eliminaatiovaiheella on suhteellisen pieni merkitys, koska se kuvaa pientä osaa AUC:n kokonaisarvosta. Vakaa tila saavutetaan sekä kolme että neljä kertaa vuorokaudessa annosteltavalla hoidolla kahden päivän kuluessa. Toistuvilla annoksilla ei havaita lääkevalmisteiden kumuloitumista. Munuaisten kautta erittyvän kanta-aineen määrä on merkityksetön (< 0,5 %). Glukuronidimetaboliitin erittyminen virtsaan on vähäistä (5 %). Metaboliitit erittyvät pääasiassa (noin 95 %) sapen kautta ulosteisiin, joitain viitteitä on myös enterohepaattisesta kierrosta. Kokonaispuhdistuma on keskimäärin 250 ml/min ja lääkeaineen elimistössä olon keskimääräinen kesto (MRT) on noin 8 tuntia (sisäinen MRT keskimäärin 6,4 tuntia ja keskimääräinen imeytymisaika 1,4 tuntia).

### Läkkäät

Läkkäillä henkilöillä (yli 65-vuotiaat) on tablettihoidon aikana havaittu 50 % korkeampia pitoisuuksia plasmassa (AUC:na laskettuna) kuin nuorilla (alle 55-vuotiaat) henkilöillä. Ero johtuu pääosin pienentyneestä puhdistumasta. Imeytyminen on samanlaista kuin nuorilla. Samanlainen nousu plasman dipyridamolipitoisuuksissa havaittiin ESPS2-tutkimuksessa.

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole havaittu muutoksia plasman dipyridamolipitoisuudessa, sen sijaan (farmakodynaamisesti inaktiivisten) glukuronidien pitoisuus voi lisääntyä. Dipyridamolia

suositellaan käyttämään normaalisti, jos ei ole kliinisiä merkkejä maksan vajaatoiminnasta.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Dipyridamolin farmakokinetiikka ei muutu munuaisten vajaatoiminnassa, koska munuaisten osuus erityksestä on hyvin vähäistä (5 %). ESPS2-tutkimuksessa ei havaittu muutoksia dipyridamolin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikassa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma vaihteli välillä 15 ml/min - > 100 ml/min, kun tuloksissa huomioitiin ikä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Dipyridamolin oraalinen akuutti toksisuus on hyvin alhainen. LD<sub>50</sub>-arvo on jyrksijöillä  $\geq 6$  g/kg ja koirilla 300–400 mg/kg. Huomattavasti korkeampi toksisuus (60 mg/kg koirilla ja 200 mg/kg rotilla) suonensisäisen annon jälkeen viittaa siihen, että suuret oraaliset dipyridamoliannokset imeytyvät huonosti. Ainoa havaittu elinvaurio koirilla oli mahahaava. Kuolinsyy on sydän- ja verisuonielimistön vajaatoiminta.

Toistuvan altistuksen toksisuuskokeissa dipyridamoli oli hyvin siedetty kaikissa tutkituissa lajeissa. NOAEL-annos (No Observed Adverse Effect Level) oli koirilla 10 mg/kg/vuorokausi, rotilla 50 mg/kg/vuorokausi ja paviaaneilla 60 mg/kg/vuorokausi. Rotilla myöskään korkeammat annokset aina 600 mg/kg saakka eivät aiheuttaneet vakavia toksisia vaikutuksia, edes 18 kuukauden päivittäisen annostelun jälkeen. Ainoastaan ruumiinpainon nousun havaittiin vähenevän ja maksan painon lievästi nousevan. Apinatutkimuksessa ei saavutettu toksista aluetta. Tutkimuksissa koirilla havaittiin annoksesta riippuvaisia toksisia muutoksia sydämessä, verisuonissa ja munuaisissa annoksilla  $\geq 20$  mg/kg/vuorokausi. Fosfodiesterasiin estäjillä ja vasodilataattoreilla on havaittu sydämessä ja verisuonissa ilmenevinä muutoksina ”jet leasioita” (sydämen sisäkalvon alainen paikallinen fibroosi) ja panarteriittia. Näiden muutosten ajatellaan johtuvan koiran erityisestä herkkyydestä, kun homeostaattisissa mekanismeissa on pitkäaikaisia häiriöitä liiallisten farmakodynaamisten vaikutusten vuoksi. Vastaavanlaisia vaikutuksia ei oleteta ilmenevän ihmisellä, kuten on todettu minoksidililla tehdyissä tutkimuksissa. Munuaistoksisuus havaittiin kliinisesti plasman kreatiniinin lisääntymisenä ja albuminuriana. Näiden ajatellaan olevan seurausta hemodynaamisten parametrien muutoksista. Oraalisissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei paljastunut mitään alkio-/sikiötoksisia vaikutuksia organogeneesin tai perinataalivaiheen aikana. NOEL-arvot alkio-/sikiötoksille vaikutuksille organogeneesissä tai perinataalivaiheessa olivat kaneilla 40 mg/kg/vuorokausi, hiirillä 125 mg/kg/vuorokausi ja rotilla 1000 mg/kg/vuorokausi. Rotilla tehdyssä perinataalitutkimuksessa yli 100 mg/kg/vuorokausi annoksilla havaittiin lisääntynyttä perinataalikuolleisuutta ja hidastunutta ruumiinpainon kehitystä jälkeläisillä. Rotilla hedelmällisyys ei alentunut annoksilla  $\leq 1250$  mg/kg/vuorokausi. Autoradiografiset tutkimukset rotilla osoittivat, että jälkeläiset altistuivat testiaineen annokselle vähäisessä määrin. On arvioitu, että noin 0,032 % dipyridamolin 25 mg:n kokonaisannoksesta erittyy naaraskanien rintamaitoon.

*In-vitro* ja *in-vivo* –geenitoksisuustutkimuksissa ei havaittu mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia korkeimmilla mahdollisilla pitoisuuksilla. Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa dipyridamolilla ei havaittu tuumorigeenisia ominaisuuksia, kun suurin annos oli 75 mg/kg/vuorokausi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti, sakkaroosi, maissitärkkelys, talkki, muunnettu maissitärkkelys, magnesiumstearaatti, akaasiakumi, vedetön kolloidinen piidioksidi, titaanidioksidi (väriaine E171), paraoranssi (väriaine E110), makrogoli 6000, valkovaha ja karnaubavaha.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyytit ja pakkaus koot**

100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/PVDC/Alumiini).

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

4953

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.10.1967/15.5.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.9.2016