

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 päällys 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 rasisuskokeen i.v.-dipyridamolilla, lopettavat suun kautta otettavan dipyridamolien käytön 24 tuntia ennen rasisuskokea. Käytön jatkaminen saattaa heikentää kokeen herkkyyttä.

Myasthenia gravis –potilaiden hoitoa voidaan joutua säättämään 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 konjugoitunut 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-isomaltasin vajaatoimintaa, 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 adenosiinien pitoisuutta 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: Trombositopenia*

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 kudos

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

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, aktiivihiielen 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 lääkkeaineet, 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 A₂-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 prostasykliinin 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 tabletin 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 farmakokinetiikka 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-oktanol/0,1 N, NaOH), vuoksi dipyridamoli jakautuu useisiin elimiin. Non-kliiniset 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-kliiniset 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-valmisteen eliminaation puoliintumisaika on 2,2–3 tuntia. Viivästynyt terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 15 tuntia. Tällä terminaalisella 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 lääkevalmisteen 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).

Iäkkäät

Iäkkäillä 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. LD₅₀-arvo on jyrksijöillä ≥ 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 ≥ 20 mg/kg/vuorokausi. Fosfodiesteriäsin estäjillä ja vasodilataattoreilla on havaittu sydämessä ja verisuonissa ilmenevinä muutoksina ”jet leesioita” (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 ≤ 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 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

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

Glenwood GmbH
Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastr.17
81925 München
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

4953

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.10.1967/15.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Persantin 75 mg tablett, dragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dipyridamol 75 mg

Hjälpämnen med känd effekt

Sackaros 28 mg och para-orange (E110) 0,85 mg (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Dragerad tablett.

Rund, bikonvex tablett med en polerad röd yta och gul kärna (Ø 8,4 mm, höjd 4,3 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Persantin är indicerat för förebyggande av tromboemboli i kombination med orala antikoagulantia hos patienter med mekaniska klaffproteser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen är individuell.

Den rekommenderade dosen är 225 till 450 mg per dag i 3 uppdelade doser. Maximal dos är 600 mg per dag.

Pediatrisk population

Det finns begränsad med information om användning av Persantin till barn.

Administreringsätt

Tabletterna tas helst före en måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot dipyridamol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

En av dipyridamols egenskaper är dess kärlvidgande påverkan. Försiktighet bör iaktas vid administrering av produkten till patienter med svår koronarsjukdom (inklusive instabil angina eller nyligen genomgången hjärtinfarkt), subvalvulär aortastenosis eller hemodynamisk instabilitet (t ex okompenserad hjärtinsufficiens).

Baserat på klinisk erfarenhet rekommenderas att patienter som behandlas med oral dipyridamol som genomgår ett farmakologiskt stresstest med i.v. dipyridamol avbryter oral dipyridamol 24 timmar före stresstestet. Fortsatt användning kan minska testets känslighet.

Behandling av patienter med myasthenia gravis kan behöva justeras efter dosjustering av dipyridamol (se avsnitt 4.5).

Det finns några rapporterade fall där okonjugerad dipyridamol har inkorporerats i gallstenar i varierande grad (dipyridamol har stått för upp till 70 % av stenarnas torrsvikt). I alla dessa fall har patienterna varit äldre och haft uppåtstigande gallvägsinfektion och har behandlats med dipyridamol i flera år. Det finns inga bevis för att dipyridamol var orsaken till gallstenbildning hos dessa patienter. Det är möjligt att bakteriell deglukuronidering av konjugerat dipyridamol är den mekanism som orsakar förekomsten av dipyridamol i gallstenar.

Produkten innehåller saccaros. Patienter med sällsynt, ärftlig fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte ta detta läkemedel.

Produkten innehåller para-orange (E 110), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dipyridamol ökar plasmakoncentrationen och kardiovaskulära effekter av adenosin därför bör dosanpassning av adenosin övervägas.

När dipyridamol kombineras med antikoagulantia eller trombocytageragationshämmare bör säkerhetsprofilen för dessa preparat observeras. Tillägg av dipyridamol till acetylsalicylsyra ökar inte incidensen av blödningskomplikationer. När dipyridamol administrerades tillsammans med warfarin, var antalet blödningar och svårighetsgraden av dessa oförändrad jämfört med tillförelse av enbart warfarin.

Dipyridamol kan öka den hypotensiva effekten av blodtryckssänkande preparat. Dipyridamol kan hämma effekten av kolinesterasinhibitorer och därmed försämra myasthenia gravis.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Persantin hos gravida kvinnor, men långvarig erfarenhet av användning av preparatet har inte visat några tecken på skador under graviditeten. Prekliniska studier har inte visat någon risk (se avsnitt 5.3).

Trots det ska läkemedlet inte användas under graviditet, särskilt inte under första trimestern, om inte möjliga nyttan bedöms vara större än den möjliga risken för fostret.

Amning

Persantin ska endast användas under amning när läkaren så beordrar.

Fertilitet

Effekter av Persantin på fertilitet hos människa har inte studerats. Icke-kliniska studier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter av dipyridamol (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Patienter bör dock informeras om att de kan uppleva biverkningar, så som yrsel, under behandling med Persantin. Därför bör man vara försiktig när man kör eller använder maskiner. Om yrsel uppstår

under behandlingen rekommenderas att undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras efter frekvens på följande sätt:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/100$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

När Persantin tas i de rekommenderade doserna är biverkningarna vanligtvis milda och övergående.

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: Trombocytopeni*

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktioner*, angioödem*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk, yrsel

Hjärtat

Vanliga: Angina pectoris

Ingen känd frekvens: Takykardi*

Blodkärl

Ingen känd frekvens: Hypotension*, blodvallningar*

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Ingen känd frekvens: Bronkospasm*

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Diarré, illamående

Vanliga: Kräkningar

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Hudutslag

Ingen känd frekvens: Urtikaria*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Myalgi

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Ingen känd frekvens: Ökad blödning under eller efter operation*

*= Denna biverkan har observerats efter godkännandet. Det finns en 95 % sannolikhet att frekvensen inte är större än ”mindre vanliga”, eller ännu lägre. Den exakta frekvensen går inte att fastställa, eftersom denna biverkan inte sågs i en klinisk prövning med 1 654 patienter.

Förekomst av dipyridamol i gallstenar; se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering av dipyridamol. Symtom på överdosering kan vara värmekänsla, värmevallningar, svettningar, agitation, svaghetskänsla, yrsel och bröstsmärta. Även takykardi och en sänkning av blodtrycket kan observeras.

Behandling:

Symtomatisk behandling rekommenderas. Magsköljning, administrering av aktivt kol eller tarmsköljning bör övervägas. Administrering av xantinderivat (t.ex. aminofyllin) kan motverka de hemodynamiska effekterna av överdosering av dipyridamol. På grund av den omfattande vävnadsdistributionen och dess eliminering främst via levern kommer dipyridamol sannolikt inte avlägsnas genom elimineringsmetoder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocyttaggregationshämmande medel ATC-kod: B01AC07

Dipyridamol hämmar återupptag av adenosin i erythrocyter, trombocyter och endotelceller *in vitro* och *in vivo*. Inhiberingen når maximalt cirka 80 % och är dosberoende vid terapeutiska koncentrationer (0,5 till 2 µg/ml). Således ökas koncentrationen av adenosin, som verkar lokalt på trombocyt A₂-receptorn, vilket stimulerar trombocytadenylatcyklas och ökar nivåerna av trombocytcyklisk AMP. Trombocyttaggregation orsakad av olika stimuli, såsom trombocytaktiverande faktor (platelet activating factor, PAF), kollagen och adenosindifosfat (ADP), hämmas. Minskad trombocyttaggregation sänker förbrukning av trombocyter till normala nivåer. Dessutom har adenosin en vasodilaterande effekt, och detta är en mekanism genom vilken dipyridamol vidgar blodkärlen.

Dipyridamol hämmar fosfodiesteras (PDE) i olika vävnader. Även om hämning av cyklisk AMP-PDE är svag, hämmar dipyridamol vid terapeutiska doser verkan av cykliskt GMP-PDE och ökar därmed koncentrationen av cykliskt GMP som produceras av EDRF (en avslappnande faktor producerad av endotel, detekterad som kväveoxid) Dipyridamol stimulerar också biosyntes och frisättning av prostacyclin från endotelet.

Dipyridamol minskar trombogeniciteten hos subendoteliala strukturer genom att öka koncentrationen av den skyddande medlaren 13-HODE (13-13-hydroxioktadekadienoesyra).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När man har tagit ha tagit en dragerad tablett dröjer det först 10 till 15 minuter innan den verkar på grund av att tablett ska upplösas och magen tömmas. Därefter absorberas läkemedlet snabbt och maximal plasmakoncentration av dipyridamol uppnås efter en timme. Vid underhållsbehandling med 75 mg tre gånger dagligen är den geometriska genomsnittliga maximala plasmanivån 1,86 µg/ml (1,23-3,27 µg/ml) och de lägsta nivåerna ligger på 0,13 µg/ml (0,06-0,26 µg/ml). Vid en dos av 75 mg fyra gånger dagligen är motsvarande maximala plasmanivå 1,54 µg/ml (0,975-2,17 µg/ml) och de lägsta nivåerna är 0,269 µg/ml (0,168-0,547 µg/ml). Farmakokinetiken för dipyridamol efter en enkel dos är linjär över dosintervallet 25 till 150 mg.

Farmakokinetiska utvärderingar samt resultat i olika prövningar vid underhållsbehandling tyder på att dosering tre eller fyra gånger dagligen är lämplig. Den absoluta biotillgängligheten för dipyrnidamol i tablettform är i genomsnitt 60 % och den relativa biotillgängligheten i genomsnitt 95 % jämfört med dipyrnidamol i lösning. Detta beror dels på ofullständig absorption av dipyrnidamol och dels på leverns första-pass-effekt. Leverns första-pass metabolism eliminerar ungefär en tredjedel av den administrerade dosen.

Distribution

På grund av dess höga lipofilitet, $\log P$ 3,92 (n-oktanol/ 0,1 N, NaOH), distribueras dipyrnidamol till flera organ. Icke-kliniska studier tyder på att dipyrnidamol distribueras främst till levern, sedan till lungorna, njurarna, mjälten och hjärtat. Dipyrnidamol passerar inte blod-hjärnbarriären i stor omfattning. Dipyrnidamol transporteras endast i mindre omfattning genom moderkakan. Icke-klinisk data tyder också på att dipyrnidamol kan utsöndras i bröstmjölk. Dipyrnidamol binder 97-99 % till plasmaproteiner. Dipyrnidamol binder främst till det sura alfa-1-glykoproteinet och albuminet.

Metabolism

Dipyrnidamol metaboliseras i levern genom glukuronsyrakonjugering huvudsakligen till monoglukuronid och endast i liten utsträckning till diglukuronid. Efter oral administrering är cirka 80 % av den totala mängden i plasman utgångsämne och 20 % monoglukuronid.

Eliminering

Halveringstid i eliminationsfasen för Persantin är 2,2 till 3 timmar. Den förlängda halveringstid i eliminationsfasen är i genomsnitt 15 timmar. Eliminationsfasen är av mindre betydelse eftersom det utgör en liten del av den totala AUC. Steady state uppnås efter 2 dagar med administrering av Persantin tre eller fyra gånger per dygn. Ingen signifikant ackumulering av läkemedlet observeras efter upprepad dosering. Mängden moderssubstans som utsöndras av njurarna är försumbar (< 0,5 %). Utsöndringen av glukuronidmetaboliten i urin är låg (5 %). Glukuronider utsöndras huvudsakligen (ca 95 %) via gallan till faeces, med visst belägg för entero-hepatisk återcirkulation. Totalt clearance är ca 250 ml/min och den genomsnittliga uppehållstiden för läkemedlet är cirka 8 timmar (genomsnittlig MRT 6,4 timmar och genomsnittlig absorptionstid 1,4 timmar).

Kinetik hos äldre

Plasmakoncentrationerna (beräknad som AUC) efter behandling med Persantin-tabletter är 50 högre hos äldre patienter (> 65 år) än hos yngre patienter (< 55 år). Skillnaden i plasmakoncentrationer beror främst på minskad utsöndring. Absorptionen hos de äldre är likadan som hos de yngre. En liknande ökning av plasmakoncentrationen av dipyrnidamol observerades i ESPS2-studien.

Nedsatt leverfunktion

Inga förändringar i plasmadipyrnidamolvåer har observerats hos patienter med nedsatt leverfunktion, medan (farmakodynamiskt inaktiva) glukuronidnivåer kan ökas. Dipyrnidamol rekommenderas för normal användning om patienten inte har kliniska tecken på nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för dipyrnidamol förändras inte vid nedsatt njurfunktion på grund av den mycket låga renala utsöndringen (5 %). Inga farmakokinetiska skillnader för dipyrnidamol i ESPS-2 och glukuronidmetaboliter hos patienter med kreatininclearance från 15 ml/min till > 100 ml/min när datan hade justerats för ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dipyrnidamol har en mycket låg akut oral toxicitet. Värdet på LD_{50} är ≥ 6 g/kg hos gnagare och 300-400 mg/kg hos hundar. Betydligt högre toxicitet (60 mg/kg hos hundar och 200 mg/kg hos råttor) efter intravenös administrering tyder på dålig absorption efter oral administrering av höga doser. Den enda organskadan som observerades hos hundar var magsår. Dödsorsaken är brister i hjärt- och kärlsystemets funktion.

I toxicitetsstudier vid upprepad dos tolererades dipyridamol väl hos alla undersökta arter. NOEL (No Observed Adverse Effect Level) var efter oral administrering 10 mg/kg/dag hos hundar, 50 mg/kg/dag hos råttor och 60 mg/kg/dag i babianer. Doser upp till 600 mg/kg, resulterade inte i allvarliga toxiska effekter hos råttor ens efter 18 månaders daglig administrering. Endast ökningen av kroppsvikt minskade och en liten ökning av levers vikt kunde observeras. I studien med aporna uppnåddes inte den toxiska dosen. Studier på hundar visade dosberoende toxiska förändringar i hjärtat, blodkärlen och njurarna vid doser ≥ 20 mg/kg/dag. Fosfodiesterashämmare och vasodilatatorer har visat sig orsaka förändringar i hjärtat och blodkärlen, så som s.k. "jet lesion (lokal fibros under hjärtats slemhinnor) och panarterit. Dessa förändringar anses återspegla en särskild känslighet hos hundar vid långvariga störningar i homeostatiska mekanismer på grund av överdrivna farmakodynamiska effekter. Liknande effekter förväntas inte hos människa, vilket har visats med studier på minoxidil. Renal toxicitet observerades kliniskt som en ökning av plasmakreatinin och albuminuri. Dessa anses förorsakas av ändringarna i de hemodynamiska parametrarna.

Det finns ingen embryo toxicitet/fostertoxicitet under organogenesen eller i peri-och postnatala stadierna. NOEL för embryo toxicitet/fostertoxicitet var 40 mg/kg / dag hos kanin, 125 mg/kg/dag hos mus och 1000 mg/kg /dag hos råttor. I peri-och postnatala studier på råttor vid doser över 100 mg/kg/dag, observerades ökad perinatal dödlighet och minskad kroppsvikt av avkomma. Fertiliteten hos råttor påverkas inte vid doser upp till ≤ 1250 mg/kg/dag. Autoradiografiska studier på råttor visade att avkomman exponerades för en liten dos av testämnet. Det uppskattas att cirka 0,032 % av en 25 mg dipyridamol-dos utsöndras i kaninmjölk.

In-vitro och *in-vivo* genotoxicitetstudier visade inga mutagena eller klastogena effekter upp till den högsta möjliga koncentrationen. Karcinogenicitetsstudier med doser upp till 75 mg/kg/dag hos råttor och möss visade ingen tumörframkallande potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt kalciumvätefosfat,
sackaros,
majsstärkelse,
talk,
modifierad majsstärkelse,
magnesiumstearat,
akaciagummi,
kolloidal vattenfri kiseldioxid,
titandioxid (färgämne E171),
para-orange (färgämne E110),
macrogol 6000,
vitt vax och karnaubavax.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter i en blisterförpackning (PVC/PVDC/aluminium).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenwood GmbH
Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastr.17
81925 München
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4953

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 oktober 1967

Datum för den senaste förnyelsen: 15 maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.12.2021