

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Persantin 75 mg tabletter, drasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tablett inneholder dipyridamol 75 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Sukrose, paraoransje (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, drasjert

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Tromboemboliprofylakse hos pasienter med kunstig hjerteventil i kombinasjon med perorale antikoagulantia.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For å forebygge tromboemboliske komplikasjoner i forbindelse med kunstige hjerteventiler gis dipyridamol i kombinasjon med perorale antikoagulantia og anbefalt dosering for dipyridamol er 75 – 150 mg 3 ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Det finnes kun begrenset informasjon om bruk av Persantin hos barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor dipyridamol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av Persantin er kontraindisert ved sjeldne arvelige tilstander som kan være uforenlige med et hjelpestoff i produktet (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiovaskulære sykdommer

Dipyridamol har vasodilaterende effekt og bør derfor brukes med forsiktighet av pasienter med alvorlig koronar sykdom (f. eks. ustabil angina eller nylig gjennomgått myokardinfarkt), venstre ventrikel utløpshindring eller hemodynamisk ustabilitet (f.eks. ikke-kompensert hjerteinsuffisiens).

Farmakologisk stresstesting med intravenøs dipyridamol og andre adenosinerge legemidler

Klinisk erfaring viser at pasienter som behandles med dipyridamol peroralt og som skal gjennomgå farmakologisk stresstesting med intravenøst dipyridamol eller andre adenosinerge legemidler (f.eks. adenosin, regadenoson), skal avbryte peroralt dipyridamol 24 timer før administrering av intravenøst

dipyridamol eller 48 timer før administrering av andre adenosinerge legemidler på grunn av mulig økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger. Inntak av peroralt dipyridamol 24 timer før stresstesting med intravenøst dipyridamol kan påvirke testens følsomhet.

Myasthenia gravis

Hos pasienter med myasthenia gravis kan det være nødvendig med dosejustering av myasteni-behandling etter endring av dipyridamoldosen (se pkt. 4.5).

Gallesykdommer

Det er rapportert enkelte tilfeller hvor ukonjugert dipyridamol var inkorporert i gallesten i varierende grad (opptil 70 % av stenenes tørrvekt). Alle pasientene var eldre, hadde økende kolangitt og var blitt behandlet med peroralt dipyridamol i flere år. Det er ikke vist at dipyridamol initierte dannelsen av gallesten hos disse pasientene. Bakteriell spaltning av konjugert dipyridamol i galle kan være en mulig mekanisme bak inkorporering av dipyridamol i gallesten.

Sukrose

En drasjert tablett inneholder 29 mg sukrose, tilsvarende 174 mg sukrose per maksimale anbefalte daglige dose hos voksne. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukraseisomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Paraoransje (E110)

Persantin inneholder hjelpestoffet paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Adenosinerge legemidler (f.eks. adenosin, regadenoson)

Dipyridamol øker plasmakonsentrasjonene og kardiovaskulære effekter av adenosin. Justering av adenosindosen kan derfor være nødvendig.

Dipyridamol øker også de kardiovaskulære effektene av adenosin A_{2A}-reseptoragonisten regadenoson. Risikoen for kardiovaskulære bivirkninger kan derfor øke hvis dipyridamol ikke tilbakeholdes 48 timer før stresstesting med intravenøse adenosinerge legemidler.

Legemidler som påvirker koagulasjonen

Når dipyridamol brukes sammen med substanser som påvirker koagulasjon, slik som antikoagulantia og platehemmere, må man observere disse preparatenes sikkerhetsprofil. Tillegg av dipyridamol til acetylsalisylsyre påvirker ikke blødningsfrekvensen. Samtidig behandling med warfarin har ikke vist større blødningsfrekvens eller alvorlighetsgrad enn med warfarin alene.

Antihypertensiva

Dipyridamol kan øke den hypotensive virkningen av blodtrykksenkende legemidler.

Kolinesterasehemmere

Dipyridamol kan motvirke virkningen av kolinesterasehemmere, noe som kan føre til en forverring av myasthenia gravis (se pkt. 4.4).

Xantiner

Effekten av dipyridamol kan svekkes av xantiner. Dette bør spesielt tas i betraktning ved intravenøs administrering av teofyllin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Sikkerhet under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Prekliniske studier har ikke vist noen risiko (se pkt. 5.3). Legemidlet bør likevel ikke brukes under graviditet, spesielt ikke i første trimester, med mindre den forventede fordelen antas å oppveie mulig risiko for fosteret.

Amming:

Prekliniske studier har vist at dipyridamol kan skilles ut i morsmelk. Persantin bør derfor kun brukes under amming dersom legen har vurdert det som nødvendig.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført studier på effekten av Persantin på human fertilitet. Prekliniske studier av dipyridamol indikerte verken direkte eller indirekte skadelige effekter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det har ikke blitt utført studier av påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter bør imidlertid gjøres oppmerksomme på at de kan oppleve bivirkninger som svimmelhet ved behandling med Persantin. Forsiktighet bør derfor anbefales ved bilkjøring eller bruk av maskiner. Dersom pasienten opplever svimmelhet, bør potensielt risikofylte oppgaver som bilkjøring eller bruk av maskiner unngås.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger ved terapeutiske doser er vanligvis milde og forbigående.

Bivirkningene nedenfor er angitt etter følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Ikke kjent*: Trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent*: Hypersensitivitet, angioødem

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine, svimmelhet

Hjertesykdommer

Vanlige: Forverret koronarsykdom

Ikke kjent*: Takykardi

Karsykdommer

Ikke kjent*: Hypotensjon, hetetokter

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Ikke kjent*: Bronkospasme

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Diaré, kvalme

Vanlige: Brekninger

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett

Ikke kjent*: Urtikaria

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Myalgi

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Ikke kjent*: Postoperativ blødning, blødning under operasjon

* Denne bivirkningen ble observert etter markedsføring. Frekvenskategorien er med 95 % sikkerhet ikke større enn ”mindre vanlige”, men kan være lavere. En presis estimering av frekvens er ikke mulig siden bivirkningen ikke oppstod under en klinisk studiedatabase med 1654 pasienter.

Det er vist at dipyridamol inkorporeres i gallestener (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det finnes få rapporter om overdosering med dipyridamol, og erfaring med overdosering er derfor begrenset. Forventede symptomer på overdosering er varmekfølelse, rødme, svetting, rastløshet, svakhetsfølelse, svimmelhet og brystmerter. Blodtrykksfall og takykardi kan observeres.

Behandling

Symptomatisk behandling anbefales. Ventrikkeltømming bør vurderes. Tilførsel av xantin-derivat (f.eks. aminofyllin) kan motvirke de hemodynamiske virkningene av en overdose av dipyridamol. På grunn av stor distribusjon til vev, og hovedsakelig hepatisk eliminasjon, vil dipyridamol trolig ikke være tilgjengelig for metoder som kan øke utskillelsen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotisk middel. Hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin, ATC-kode: B01A C07.

Dipyridamol hemmer adenosinopptaket i erytrocytter, trombocytter og endotelceller in vitro og in vivo. Hemmingen utgjør 80 % på det høyeste og er doseavhengig ved terapeutiske konsentrasjoner (0,5-2 µg/ml). Den økte konsentrasjonen av adenosin lokalt stimulerer enzymet adenylylcyklase via trombocyttenes A₂-reseptorer og øker dermed cAMP nivå i trombocytterne. Dermed hemmes plateaggregasjonen som respons på ulike stimuli som PAF, kollagen og ADP. Redusert plateaggregasjon senker plateforbruket mot normale nivåer. I tillegg har adenosin en vasodilaterende effekt, og dette er en av mekanismene der dipyridamol gir vasodilatasjon.

Dipyridamol hemmer fosfodiesterase (PDE) i ulike vev. Mens hemmingen av cAMP-PDE er svak, hemmer terapeutiske konsentrasjoner cGMP-PDE, som derved forsterker økningen av cGMP produsert av EDRF (endotelderivert relakserende faktor, identifisert som NO).

Dipyridamol stimulerer også biosyntesen og frigjøringen av prostasyklin fra endotelet.

Dipyridamol reduserer trombogenitet av subendotele strukturer ved å øke konsentrasjonen av den beskyttende mediatoren 13-HODE (13-hydroksyoktadekadiensyre).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Etter inntak av de drasjerte tablettene er det en lag-tid på 10– 15 min. der tablettene disintegrerer og magen tømmes. Etter dette absorberes legemidlet raskt og maksimal plasmakonsentrasjon nås etter 1 time. Geometrisk gjennomsnitt (variasjonsbredde) av maksimal plasmakonsentrasjon ved steady state med dosering 75 mg tre ganger daglig var 1,86 µg/ml (1,23-3,27 µg/ml) og ved laveste nivå 0,13 µg/ml (0,06-0,26 µg/ml). Ved 75 mg fire ganger daglig var tilsvarende maksimalkonsentrasjon 1,54 µg/ml (0,975-2,17 µg/ml) og laveste konsentrasjon var 0,269 µg/ml (0,168-0,547 µg/ml). Ved 100 mg fire ganger daglig var tilsvarende maksimalkonsentrasjon 2,36 µg/ml (1,13-3,81 µg/ml) og laveste konsentrasjon var 0,432 µg/ml (0,186-1,38 µg/ml). Doselineariteten av dipyrindamol etter en enkelt dose ble vist i området fra 25 til 150 mg.

Farmakokinetiske undersøkelser og eksperimentelle resultater ved steady state indikerer at tre ganger daglig eller fire ganger daglig doseringsregimer er passende. Behandling med dipyrindamol tabletter ved steady state gir en absolutt biotilgjengelighet på ca. 60 % og en relativ biotilgjengelighet på ca. 95 % sammenliknet med en peroral oppløsning. Dette er delvis grunnet en first-pass effekt fra leveren som fjerner ca. 1/3 av den administrerte dosen, og delvis på grunn av ufullstendig absorpsjon.

Distribusjon:

Grunnet dets høye lipofilisitet, log P 3,92 (n-oktanol/0,1 N, NaOH), distribueres dipyrindamol til flere organer. Prekliniske studier indikerer at dipyrindamol distribueres fortrinnsvis til lever, deretter til lunger, nyrer, milt og hjerte. Den krysser ikke blod-hjerne-barrieren i vesentlig grad og viser svært lav overgang til placenta. Prekliniske data har også vist at dipyrindamol kan skilles ut i brystmelk. Proteinbindingen av dipyrindamol er ca. 97 – 99 %, primært til alfa-1-glykoprotein og albumin.

Biotransformasjon:

Biotransformasjonen av dipyrindamol skjer i leveren. Dipyrindamol metaboliseres ved konjugering med glukuronsyre til dannelsen av hovedsakelig et monoglukuronid og bare små mengder diglukuronid. I plasma foreligger ca. 80 % av den totale mengde som morsubstans og 20 % som monoglukuronid ved peroral administrasjon.

Eliminasjon:

Dominerende halveringstider fra 2,2 til 3 timer har blitt beregnet etter administrasjon av Persantin. En forlenget terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 15 timer er observert. Denne terminale eliminasjonsfasen har relativt liten betydning siden den representerer en liten del av den totale AUC, vist ved det faktum at steady state oppnås innen 2 dager både ved tre ganger daglig og fire ganger daglig behandlingsregimer. Det er ingen signifikant akkumulering av legemidlet ved gjentatt dosering. Renal utskillelse av morsubstansen er ubetydelig (< 0,5 %). Urinutskillelse av glukuronid-metabolitten er lav (5 %), metabolittene skilles hovedsakelig (ca. 95 %) ut via gallen til feces, med noe tegn til enterohepatisk resirkulasjon. Total clearance er ca. 250 ml/min.

Eldre pasienter

Plasmakonsentrasjonen (bestemt som AUC) hos eldre pasienter (> 65 år) var ca. 50 % høyere ved tablettbehandling og ca. 30 % høyere ved inntak av Persantin Retard 200 mg, enn hos yngre pasienter (< 55 år). Forskjellen skyldes hovedsakelig redusert clearance. Absorpsjonen er tilsynelatende lik. En liknende økning i plasmakonsentrasjonen hos eldre ble observert i ESPS2-studien.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon viser ingen endring i plasmakonsentrasjonen av dipyrindamol, men en økning i (farmakodynamisk inaktive) glukuronider. Det foreslås å dosere dipyrindamol uten restriksjoner så lenge det ikke er noen kliniske tegn til leversvikt.

Nedsatt nyrefunksjon

Siden utskillelsen via nyrene er svært liten (5 %), forventes ingen farmakokinetiske endringer ved nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter i ESPS2-studien med kreatininclearance i området fra ca.

15 ml/min til > 100 ml/min ble det ikke observert endringer i farmakokinetikken for dipyridamol eller for glukuronidmetabolitten dersom dataene ble korrigert for aldersforskjeller.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kalsiumhydrogenfosfat, maisstivelse, modifisert maisstivelse, silika vannfri kolloidal, magnesiumstearat, sukrose, talkum, akasiagummi, makrogol 6000, hvit voks, karnaubavoks. Fargestoffer: titandioksid (E 171), paraoransje (E110).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomtrykkspakning av aluminiumsfolie/PVC/PVDC. Ytterpakning av kartong. Pakning à 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenwood GmbH
Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastr. 17
81925 München
Tyskland
info@glenwood.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0000-05651

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.mars 1966
Dato for siste fornyelse: 15.mai 2009

10. OPPDATERINGSDATO

15.10.2020