

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aponova 200 mg depotkapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depotkapsel, hard inneholder dipyridamol 200 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard.

Utseende:

Kapsel av hard gelatin med rød overdel og oransje underdel, dimensjon 7,66 mm x 23,1 mm.

Kapselen inneholder gulfarget granulat med forsinket oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sekundær profylakse av iskemisk slag og forbigående cerebrale iskemiske angrep eller iskemisk slag. Aponova kan brukes alene eller i kombinasjon med acetylsalisylsyre.

Aponova er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Dosering

Anbefalt dose er 1 kapsel to ganger daglig, vanligvis en kapsel om morgenen og en om kvelden.

Kapselen kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele, og skal ikke tygges.

Pediatrisk populasjon

Aponova anbefales ikke til barn, pga. manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig.

Alternativ dosering ved uakseptabel hodepine:

Ved uakseptabel hodepine ved oppstart av behandling, kan man forsøke med dosering på 1 kapsel ved leggetid og en lavdose acetylsalisylsyre om morgenen.

På grunn av mangel på data vedrørende effekt for denne alternative doseringen og siden hodepinen vanligvis forsvinner ved vanlig dosering, bør pasienten raskt, i løpet av en uke, tilbake til vanlig dosering.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dipyridamol er en potent vasodilator. Dipyridamol bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig koronar sykdom (f.eks. ustabil angina eller nylig gjennomgått myokardinfarkt), obstruksjon i venstre ventrikel utløpskanal eller hemodynamisk ustabilitet (f.eks. ikke-kompensert hjertesvikt).

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

Hos eldre pasienter er det rapportert noen få tilfeller hvor dipyridamol i varierende grad var inkorporert i gallesten (opp til 70 % av stenesens vekt). Alle pasientene hadde økende kolangitt og var blitt behandlet med oral dipyridamol i flere år. Det er ikke vist at dipyridamol initierte dannelsen av gallesten hos disse pasientene. Bakteriell spaltning (deglukuronisering) av konjugert dipyridamol i galle kan være en mulig mekanisme bak inkorporering av dipyridamol i gallesten.

Klinisk erfaring tilsier at pasienter som blir behandlet med oral dipyridamol og som også trenger farmakologisk stresstesting med intravenøs dipyridamol, bør seponere legemidler med oral dipyridamol i 24 timer før stresstesten. Hvis dette ikke overholdes kan sensitiviteten av testen påvirkes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Adenosin

Dipyridamol øker mengden adenosin i plasma og den kardiovaskulære effekten av adenosin. Justering av adenosindosen kan derfor være nødvendig.

Antihypertensiva

Dipyridamol kan øke den hypotensive virkningen av blodtrykksenkende legemidler.

Kolinesterasehemmere

Dipyridamol kan hemme virkningen av kolinesterasehemmere, noe som kan føre til en forverring av myasthenia gravis.

Antikoagulantia og platehemmere

Når dipyridamol brukes sammen med antikoagulantia eller platehemmere, må man sjekke informasjonen om disse preparatene intoleranse og forsiktighetsregler. Tillegg av dipyridamol til acetylsalisylsyre påvirker ikke blødningsfrekvensen, men potensierer slike hendelser. Samtidig behandling med warfarin har ikke vist større blødningsfrekvens eller alvorlighetsgrad enn med warfarin alene.

Teofyllin og andre 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

Aponova skal kun gis ved graviditet dersom det er absolutt nødvendig. Det foreligger ikke tilstrekkelig erfaring vedrørende bruk av dipyridamol under graviditet. Prekliniske studier har ikke vist noen risiko (se pkt. 5.3). Dyrestudier har ikke vist noen risiko for fosteret. 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

Dipyridamol skal kun brukes under amming dersom det er absolutt nødvendig. Dipyridamol passerer over i human morsmelk.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført studier på effekten av dipyridamol på human fertilitet. Prekliniske studier av dipyridamol indikerte ingen negative effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aponova kan ha en liten til moderat påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner pga. bivirkninger som hodepine, svimmelhet, kvalme og oppkast.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er kvalme og hodepine. Disse oppstår vanligvis ved oppstart av behandling og kan gå over ved fortsatt behandling. Det kan forventes av 6 % av pasientene opplever disse bivirkningene.

Frekvens	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100, <1/10)	Ikke kjent* (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Organklasse			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner, angioødem.
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet.		
Hjertesykdommer		Angina pectoris	Takykardi
Karsykdommer			Hypotensjon, hetetokter.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Bronkospasme.
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, diaré.	Oppkast.	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett.	Urtikaria.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Kirurgiske og medisinske prosedyrer			Forlenget blødningstid under eller etter 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 ble observert i en klinisk studiedatabase med 1654 pasienter.

Dipyridamol er påvist 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

Det foreligger kun begrenset erfaring med overdose av dipyridamol på grunn av det lave antallet observasjoner.

Toksisitet:

Toksisiteten er sannsynligvis lav. 37,5 mg førte til mild toksisitet hos en 2-åring, mens 75-150 mg hos en 3-åring ikke førte til noen symptomer etter administrering av kull. 1 g som enkeltdose og 2,8 g i løpet av 24 timer hos en voksen ga ingen uttalte symptomer, men 1,75 g hos en voksen ga alvorlig toksisitet og 5 g hos voksne kan føre til hjerteinfarkt.

Symptomer:

Symptomer slik som varmefølelse, rødme, svetting, rastløshet, svakhetsfølelse, svimmelhet og hodepine. Raskere puls og blodtrykksfall kan også oppstå. Takypné, takykardi, angina pectoris, koma, bronkospasme, åndedrettsdepresjon, gastrointestinalt ubehag, forlenget blødningstid og gulfarging av huden.

Behandling:

Symptomatisk behandling anbefales.
Ventrikkeltømming bør vurderes.

Tilførsel av xantin-derivat (f.eks. aminofyllin) kan motvirke de hemodynamiske virkningene av overdose med dipyridamol.

På grunn av utstrakt 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.

Den primære effekten av dipyridamol er å øke nivået av adenosin, en potent vasodilator, ved å hemme dets opptak i blodplater, røde blodceller og endotelceller i blodåreveggene. Via flere trinn resulterer dette i en hemming av plateaggregeringen pga. redusert kalsiumkonsentrasjon.

Depyridamol reduserer nedbrytningen av ATP til ADP og hemmer på den måten ADP-mediert plateaggregering. Samtidig øker og stabiliseres det intracellulære nivået av nitrogenoksid i cellene.

Dipyridamol stimulerer også frigjøring av prostacyclin fra blodåreveggen, og hemmer på denne måten plateaggregering og dannelser av tromber.

Kliniske studier:

ESPS-2 studien viste at Assantin Retard to ganger daglig reduserte risikoen for iskemisk apopleksi med 23,1 % sammenlignet med acetylsalisylsyre (ASA) 25 mg to ganger daglig, med 24,7 % sammenlignet med Persantin Retard to ganger daglig og 37 % sammenlignet med placebo. Assantin Retard er en kombinasjonsbehandling tilsvarende til Persantin Retard pluss 25 mg acetylsalisylsyre.

Resultatene fra ESPS-2 studien er støttet av resultatene fra ESPRIT studien, der det var et kombinert kardiovaskulært endepunkt som, i tillegg til slag og død, også inkluderte myokardieinfarkt og alvorlig blødning. I denne studien ble det observert en risikoreduksjon på 20 % med kombinasjonsbehandling med 400 mg dipyridamol og 30-325 mg ASA sammenlignet med kun ASA.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Absolutt biotilgjengelighet er ca. 70 %.

Maksimal plasmakonsentrasjon er sett 2-3 timer etter administrering. Ved steady state, med en daglig dose på 400 mg (2 x 200 mg), er det sett en gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon på 1,98 mikrogram/ml og trough-konsentrasjon på 0,53 mikrogram/ml.

Det er ingen klinisk relevant effekt av matinntak på farmakokinetikken for dipyridamol i Persantin Retard kapsler med modifisert frisetting.

Distribusjon:

Grunnet dets høye lipofilisitet distribueres dipyridamol til flere organer.

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for det sentrale kompartimentet, V_c , er ca. 5 l. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady state er ca. 100 l, som gjenspeiler distribusjon til flere kompartiment.

Dipyridamol krysser ikke blod-hjerne-barrieren i vesentlig grad.

Svært lite dipyridamol krysser placenta.

Proteinbindingen av dipyridamol er ca. 97–99 %. Primært bundet til alfa-1-glykoprotein og albumin.

Biotransformasjon:

Dipyridamol metaboliseres i leveren. Dipyridamol metaboliseres ved konjugering med glukuronsyre til dannelsen av hovedsakelig monoglukuronid og bare små mengder diglukuronid. I plasma foreligger ca. 80 % av den totale mengde som morsubstans og 20 % som monoglukuronid ved oral administrasjon. Den farmakodynamiske aktiviteten av dipyridamolglukuronidene er signifikant lavere enn den av dipyridamol.

Eliminasjon:

Dominerende halveringstid for dipyridamol etter oral administrasjon er ca. 40 minutter.

Renal utskillelse av modersubstansen er ubetydelig (< 0,5 %) og urinutskillelse av glukuronid-metabolittene er lav (5 %). Glukuronidene skilles hovedsakelig (95 %) ut via gallen til feces, antageligvis med enterohepatisk resirkulasjon.

Total clearance er ca. 250 ml/min.

En forlenget terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 13 timer er observert. Denne eliminasjonsfasen er av mindre betydning siden den representerer en liten del av den totale AUC. Steady state oppnås i løpet av 2 dager ved dosering to ganger daglig. Ingen signifikant akkumulering av legemidlet er sett ved gjentatt dosering.

Kinetikk hos eldre pasienter:

Plasmakonsentrasjonen etter behandling med Asasantin Retard (tilsvarende Persantin Retard pluss 25 mg acetylsalisylsyre) er 30 % høyere hos eldre individer (> 65 år) enn hos unge individer (< 55 år). Forskjellen i plasmakonsentrasjoner skyldes hovedsakelig redusert ekskresjon. Det var ingen åpenbar forskjell i absorpsjon.

Kinetikk hos eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Siden eliminasjon via nyrene er svært lavt (5 %), er det ikke forventet noen endringer av farmakokinetikken hos eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I ESPS-2 ble det ikke observert noen farmakokinetiske endringer for dipyridamol og glukuronidmetabolitter hos pasienter med kreatinin clearance fra 15 ml/min til 100 ml/min, gitt at resultatene var korrigert for aldersforskjeller.

Kinetikk hos eldre pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ble det ikke observert noen endringer i plasmakonsentrasjonen av dipyridamol, men en økning i konsentrasjonen av (farmakologiske inaktive) glukuronider ble observert. Det anbefales å dosere dipyridamol uten restriksjoner så lenge det ikke er noen tegn på leversvikt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dipyridamol har en svært lav akutt toksisitet. Toksisitet etter intravenøs administrering til hunder og rotter er betydelig høyere, hvilket indikerer dårlig absorpsjon etter oral administrering av høye doser. Dødsårsak var antatt å være hjertesvikt.

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering var dipyridamol godt tolerert i alle dyreartene som ble studert. NOEL etter oral administrering var 10 mg/kg/dag hos hunder, 50 mg/kg/dag hos rotter og 60 mg/kg/dag hos bavian. Hos rotter resulterte ikke doser opp til 600 mg/kg i alvorlige toksiske effekter etter 18 måneder med daglig administrering. I bavianstudiene ble ikke toksisk dose nådd.

I studier på hunder ble det observert doseavhengige effekter på hjertet, blodårer og nyrer etter doser på 20 mg/kg/dag og høyere. Disse endringene er beskrevet med fosfodiesterasehemmere og vasodilatorer, og er ansett å reflektere en spesiell sensitivitet hos hunder. Lignende effekt er ikke forventet hos mennesker. Renaltoksisitet er antatt å være sekundært til endringer i de hemodynamiske parameterne.

Det er ikke vist embryotoksisitet/føtal toksisitet under organogenesen eller under peri- og postnatale perioder. NOEL for embryotoksisitet/føtal toksisitet var 40 mg/kg/dag hos kaniner, 125 mg/kg/dag hos mus og 1000 mg/kg/dag hos rotter. I de peri-/postnatale studiene på rotter etter doser på mer enn 100 mg/kg/dag ble det sett økt perinatal dødelighet og redusert kroppsvekt hos avkommet. Fertiliteten hos rotter ble ikke påvirket ved doser på opp til 1250 mg/kg/dag. Det er estimert at ca. 0,032 % av en 25 mg dose dipyridamol skilles ut i melken hos kaniner.

In vivo og *in vitro* gentoksisitetstudier viste ingen mutagen eller klastogen effekt opp til mulig maksimum dose. Karsinogenitetsstudier på doser opp til 75 mg/kg/dag hos rotter og mus viste intet tumorigent potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

96 % vinsyregranulat (2 % sukrose og 2 % povidon K-30s); hypromellose E 15; talkum; akasiagummi, spraytørret; triacetin; povidon (PVP K30); simetikonemulsjonen inneholder: simetikon, makrogolcetostearyleter, natriumbenzoat, rensset vann; metakrylsyreetylakrylatkopolymer; hypromelloseftalat P55

Kapselskall: gelatin; titandioksid (E171); rødt og gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 30 måneder

Ved bruk: 6 uker etter første åpning av boksen kastes gjenværende kapsler.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Beholderen holdes tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE boks (hvit polyetylen boks) med PP-lokk, inneholder 1 pose tørremiddel.

Boksene inneholder: 30, 50, 60, 100 eller 100 (2x50) kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alternova A/S
Lodshusvej 11
4230 Skælskør
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9038

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

06.08.2013 / 15.01.2018

10. OPPDATERINGSDATO

06.02.2018