

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Persantin® Retard 150, capsules met gereguleerde afgifte 150 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel van Persantin is dipyridamol.
Persantin Retard 150 bevat 150 mg dipyridamol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules met gereguleerde afgifte

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische Indicaties

Als adjuvans in combinatie met orale anticoagulantia voor de profylaxe van thrombo-embolieën bij hartklepvervangende operaties (bij gebruik van synthetische prothesen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Als adjuvans bij hartklepvervangende operaties (bij gebruik van synthetische prothesen), in combinatie met anticoagulantia, bedraagt de dosering Persantin 400 mg/dag.

Er dient te worden zorggedragen voor een optimale ontstolling, wanneer Persantin Retard 150 aan de therapie wordt toegevoegd. Het onderzoek waarin de toevoeging van Persantin aan anticoagulantia leidde tot vermindering van thrombo-embolische complicaties strekte zich uit tot 1 jaar na de operatie.

Afhankelijk van de in te stellen dagdosering, wordt Persantin Retard 150 twee of meer malen per dag toegediend.

Wijze van toediening

Bestemd voor oraal gebruik.

Persantin Retard 150 dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met water of een andere drank (niet kauwen).

De veiligheid en effectiviteit bij kinderen zijn niet aangetoond.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van het product.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Naast andere eigenschappen, heeft dipyridamol ook een vasodilatatoire werking. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met ernstige coronaire vaataandoeningen (bijvoorbeeld onstabiele angina pectoris of een recent doorgemaakt myocard infarct), subvalvulaire aortastenose of haemodynamische instabiliteit (bijvoorbeeld decompensatio cordis). Op basis van klinische ervaring lijkt het raadzaam bij patiënten die oraal met dipyridamol behandeld worden en die een farmacologische stress test met intraveneus dipyridamol nodig hebben, de behandeling met geneesmiddelen die orale dipyridamol bevatten 24 uur voorafgaand aan de stress test te stoppen. Indien dit niet gebeurt kan de gevoeligheid van de test afnemen.

Bij patiënten met myasthenia gravis kan aanpassing van de therapie nodig zijn na verandering in de dipyridamol dosering (zie interacties).

Er zijn enkele gevallen gemeld waarin ongeconjugerd dipyridamol in wisselende hoeveelheden geïncorporeerd bleek te zijn in galstenen (tot 70% van het drooggewicht van de galstenen). Het ging hier om oudere patiënten, met verschijnselen van ascenderende cholangitis, die al gedurende een aantal jaren met dipyridamol werden behandeld. Er zijn geen aanwijzingen dat dipyridamol de initiërende factor was voor de vorming van galstenen bij deze patiënten. De mogelijkheid bestaat dat bacteriële deglucuronidering van geconjugerd dipyridamol in gal het onderliggende mechanisme is voor de aanwezigheid van dipyridamol in galstenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dipyridamol remt de heropname van adenosine in de cel waardoor de plasmaconcentratie van adenosine wordt verhoogd. De cardiovasculaire effecten van adenosine worden hierdoor versterkt met kans op een AV blok, bradycardie en ventriculaire extrasystolen. Aanpassing van de adenosine dosering dient te worden overwogen.

Wanneer dipyridamol wordt gebruikt in combinatie met anticoagulantia en acetylsalicylzuur, dienen de waarschuwingen en risico's voor deze producten in acht te worden genomen. Toevoegen van dipyridamol aan acetylsalicylzuur geeft geen toename van de incidentie van bloedingen.

Dipyridamol kan het bloeddrukverlagende effect van antihypertensiva versterken.

Dipyridamol kan het effect van cholinesterase remmers verminderen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de behandeling van myasthenia gravis.

Dipyridamol in combinatie met indometacine kan aanleiding geven tot vochtretentie.

Enzym inducerende middelen zoals fenytoïne, kunnen de klaring van dipyridamol doen toenemen.

De eiwitbinding van dipyridamol in de mens is 98-99%: het bindt met hoge affiniteit aan alfa-1-zuur glycoproteïne, maar ook aan andere albuminen. Er is een theoretisch risico op competitie met andere geneesmiddelen met sterke eiwitbinding, waardoor potentiële interacties kunnen optreden. Hoewel er geen formele farmacokinetische interactiestudies bestaan, geeft het veiligheidsprofiel van dipyridamol na jarenlang veelvuldig wereldwijd gebruik geen aanwijzingen voor competitieve interacties.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van dipyridamol in de zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver bij dierproeven geen aanwijzingen gevonden voor schadelijkheid.

Dipyridamol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Persantin Retard 150 dient alleen tijdens de zwangerschap en lactatie te worden toegepast wanneer hiertoe een duidelijke noodzaak bestaat.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken

Voor zover bekend is er geen invloed van Persantin Retard 150 op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Bij therapeutische dosering zijn de bijwerkingen over het algemeen mild en van tijdelijke aard.

Aandoeningen van het bloed en het lymfatisch systeem

Soms: thrombocytopenie

Zelden: toename van de bloedingstijd tijdens of na chirurgie

Aandoeningen van het immuunsysteem

Zelden: overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, laryngospasmen, ernstige bronchospasmen

Zeer zelden: anafylactische reacties

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Aandoeningen van het hart

Soms: tachycardie, verergering van de symptomen van coronaire hartaandoeningen

Aandoeningen van de bloedvaten

Soms: hypotensie, flushes

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Vaak: diarree, misselijkheid

Soms: overgeven

Aandoeningen van de lever of gal

Zelden: incorporatie van dipyridamol in galstenen (zie rubriek 4.4 *Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Aandoeningen van de skeletspieren, bindweefsel en botten

Soms: myalgie

(zeer vaak >1/10; vaak >1/100, <1/10; soms >1/1000, <1/100; zelden >1/10000 <1/1000; zeer zelden <1/10000; op basis van frequentie)

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering met dipyridamol kunnen zijn: hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale verschijnselen en hypotensie. Bij onderliggende cardiovasculaire aandoeningen kunnen angineuze klachten ontstaan.

Na orale toediening bestaat de behandeling uit absorptieverminderende therapie (maagspoelen na recente inname, toediening van geactiveerde kool en laxans). Vanwege de enterohepatische kringloop en zeker ook in geval van inname van een retard preparaat, kan herhaald geactiveerde kool, zonodig gecombineerd met een laxans, toegediend worden. De verdere behandeling is symptomatisch. Bij ernstige overdoseringen kan langzame intraveneuze toediening van xanthinederivaten (zoals aminofylline (50-200 mg)) als adenosine-antagonist worden overwogen.

In het algemeen is een dosis van 100 mg aminofylline voldoende.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Thrombocytenaggregatieremmers,
ATC-code: B01AC07

De antithrombotische werking van dipyridamol berust op 2 verschillende mechanismen:

- *Remming van heropname van adenosine door de erythrocyten.*
Remming van de heropname van adenosine resulteert in verhoogde adenosine plasma spiegels. Adenosine activeert enerzijds vasculaire adenosine receptoren die vasodilatatie bewerkstelligen. Anderzijds leidt stimulatie van plaatjes adenosine receptoren tot activatie van adenylaat cyclase, resulterend in een toename van cAMP.
- *Remming van cAMP- en cGMP-fosfodiësterase in de bloedplaatjes.*
Remming van plaatjes fosfodiësterases door dipyridamol verhoogt de hoeveelheid cAMP en NO-geïnduceerde cGMP in de bloedplaatjes.
Beide mechanismen verhogen de cAMP en cGMP concentratie in het bloedplaatje en remmen daardoor plaatjes functies zoals activatie, adhesie en aggregatie.

In de praktijk blijken deze werkingsmechanismen van dipyridamol op het pathofysiologische vlak onder andere te leiden tot een normalisatie van de verkorte levensduur van thrombocyten zoals die kan voorkomen bij verschillende ziekteprocessen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van dipyridamol wordt beschreven door een drie-compartimenten model. De dominante halfwaardetijd bedraagt ca. 40 minuten.

Het probleem van de pH-afhankelijke oplosbaarheid van dipyridamol die de opname van dipyridamol in de onderste delen van de tractus digestivus bemoeilijkt, is opgelost door het gebruik van wijnsteenzuur.

Op deze wijze wordt een reproduceerbaar absorptieprofiel verkregen; gereguleerde afgifte wordt verkregen door een diffusiemembraan dat op de pellets wordt aangebracht. Diverse kinetische studies bij herhaalde toediening laten zien dat Persantin Retard capsules bij tweemaal daagse dosering farmacokinetisch equivalent zijn aan viermaal daagse toediening van tabletten in dezelfde dagdosering. Alle farmacokinetische parameters die geschikt zijn om de farmacokinetische eigenschappen van preparaten met gereguleerde afgifte te beoordelen waren gelijk aan of beter met Persantin retard capsules ten opzichte van Persantin tabletten. De biologische beschikbaarheid is iets hoger, piek plasmaconcentraties zijn vergelijkbaar, dalconcentraties zijn aanzienlijk hoger en de piek-dal fluctuaties zijn aanzienlijk kleiner. Aangezien de absolute biobeschikbaarheid ongeveer 70% bedraagt, kan gesteld worden dat de absorptie van dipyridamol vrijwel volledig is. Het voorkomen van een slechte absorptie zoals zich regelmatig voordoet bij Persantin tabletten wordt tegengegaan door gebruikmaking van wijnsteenzuur.

Na toediening van Persantin Retard worden piek plasma concentraties van dipyridamol 2-3 uur na toediening bereikt. De steady state plasma concentratie wordt bereikt binnen 3 dagen. In plasma is dipyridamol voor 84-99% aan eiwit gebonden.

Dipyridamol wordt gemetaboliseerd in de lever voornamelijk door conjugatie met glucuronzuur tot een monoglucuronide. In plasma is ongeveer 70-80% van de totale hoeveelheid aanwezig in de vorm van de moedersubstantie en 20-30% in de vorm van het monoglucuronide.

De renale excretie bedraagt 1-5%.

Verdeling

Door zijn hoge lipofiliteit (log P 3,92, n-octanol/0,1N NaOH) verdeelt dipyridamol zich over diverse weefsels. Bij dieren vond de distributie voornamelijk plaats naar de lever, en verder naar de longen, nieren, milt en hart. Passage van de placenta door dipyridamol is zeer gering. In één geval werd er ongeveer 1/17e van de plasmaconcentratie in de moedermelk gemeten.

De plasma-eiwitbinding van dipyridamol is ongeveer 97 –99%. Dipyridamol wordt voornamelijk gebonden aan alfa-1-zure glycoproteïnen en albumine.

Dipyridamol wordt gemetaboliseerd in de lever voornamelijk door conjugatie met glucuronzuur tot een monoglucuronide, en in geringe mate tot diglucuronide, desalkyldipyridamol en een hydroxy-verbinding. Na intraveneuze toediening is ongeveer 10% in de vorm van het monoglucuronide aanwezig.

De renale excretie van de moedersubstantie is verwaarloosbaar (<0,5%). De uitscheiding van de glucuronide-metaboliëten met de urine is gering (<8%), de metaboliëten worden voornamelijk (ca. 95%) via de gal in de faeces uitgescheiden.

Kinetiek in speciale patiëntengroepen

Plasma concentraties (AUC) bij ouderen (> 65 jaar) waren ongeveer 30% hoger met Persantin Retard 150 mg dan bij jongeren (< 55 jaar). Het verschil wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door een afgenomen klaring: de absorptie is vergelijkbaar.

Bij patiënten met leverinsufficiëntie worden geen veranderingen in plasmaconcentraties van dipyridamol waargenomen, maar wel een toename van (farmacologisch inactieve) glucuronides. Terughoudendheid met de dosering wordt niet noodzakelijk geacht zolang er geen klinisch bewijs is van ernstige leverinsufficiëntie.

Aangezien de renale excretie laag is (<8%), zijn er geen veranderingen in de farmacokinetiek te verwachten in geval van renale insufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dipyridamol is uitgebreid onderzocht in diermodellen. Er zijn geen klinisch relevante bevindingen waargenomen bij doses die overeenkomen met de therapeutische dosis in mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Wijnsteenzuur, polyvidon, eudragit s 100, talk, acacia, methylhydroxypropylcellulose ftalaat, methylhydroxypropylcellulose, triacetine, dimethicon 300, stearinezuur, gelatine, titaniumdioxide (E 171), rood en geel ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

De capsules zijn houdbaar tot de op de verpakking vermelde datum. Deze datum staat vermeld achter de aanduiding "Niet te gebruiken na" of "Exp.". De houdbaarheid van de capsules bedraagt 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De capsules dienen op een droge plaats, niet boven 25°C en buiten bereik van kinderen te worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Persantin Retard 150, capsules met gereguleerde afgifte 150 mg: 60 stuks in een plastic fles (PP) met kindveilige sluiting (PP/PE). 50 stuks EAV aluminium/PVC/PVDC. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes in de handel zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim bv
Comeniusstraat 6
1817 MS ALKMAAR

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Persantin Retard 150, capsules met geregleerde afgifte 150 mg zijn in het register ingeschreven onder RVG 10186.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

9 februari 1988

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 6 januari 2005
Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.5: 20 april 2009