

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Persantin®, injectievloeistof 5 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 Ampul van 10 ml bevat 50 mg dipyridamol (2,6-bis(diethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)-pyrimidine). 1 Ampul van 2 ml bevat 10 mg dipyridamol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Persantin injectievloeistof is bestemd voor de diagnostiek van ischemische hartziekten, waarbij het voorafgaand aan thallium-201-myocardperfusie scintigrafie moet worden toegediend.

Intraveneuze toediening van dipyridamol wordt beschouwd als een goed alternatief voor inspanningsonderzoek (fiets-ergometrie of tredmolen), voorafgaand aan thallium-201-myocardperfusiescintigrafie, met name bij patiënten die niet in staat zijn tot het leveren van voldoende inspanning (bijvoorbeeld in geval van perifere vaataandoeningen, neurologische afwijkingen, orthopedische aandoeningen, respiratoire aandoeningen, onvoldoende algemene lichamelijke toestand, het niet beheersen van de fietstechniek) of bij wie hiervoor een contra-indicatie bestaat (bijvoorbeeld symptomatisch aneurysma van de aorta).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering van Persantin injectievloeistof bij thallium myocardperfusie scintigrafie dient te worden bepaald aan de hand van het lichaamsgewicht van de patiënt. De aanbevolen dosering is 0,142 mg/kg/minuut, toegediend gedurende 4 minuten (0,567 mg/kg totaal).

Voorafgaand aan de toediening dient Persantin injectievloeistof in een verhouding van tenminste 1:2 verdund te worden met natriumchloride 0,45% of 0,9% of met glucose 5%, tot een totaal volume van ca. 20-50 ml.

Infusie van onverdunde Persantin injectievloeistof kan lokale irritaties veroorzaken. Thallium-201 dient binnen 5 minuten na de injectie met Persantin toegediend te worden.

Men dient zich 24 uur voor aanvang van het onderzoek te onthouden van xanthinehoudende dranken of spijzen zoals koffie, thee, cacao en cola.

De veiligheid en effectiviteit bij kinderen zijn niet aangetoond.

4.3 Contra-indicaties

Persantin injectievloeistof dient niet te worden toegediend aan patiënten die overgevoelig zijn voor dipyridamol of één van de andere bestanddelen of patiënten die lijden aan een ernstige vorm van CARA (Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen).

In de voorgeschreven dosering dient Persantin injectievloeistof niet te worden toegediend aan patiënten die in een niet-stabiele hemodynamische toestand verkeren zoals het geval kan zijn bij een recent doorgemaakt of acuut myocard-infarct, instabiele angina pectoris c.q. dreigend myocard-infarct, bij manifeste decompensatio cordis (klasse IV, NYHA), bij een belangrijke hartritme- of geleidingsstoornis (bijvoorbeeld ventriculaire tachycardie) en bij andere vormen van circulatoire insufficiëntie (bijvoorbeeld cardiogene shock). Andere contra-indicaties worden gevormd door ernstige subvalvulaire aortastenose en ernstige hartklepafwijkingen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De voor- en nadelen van het gebruik van Persantin injectievloeistof bij thallium myocardperfusie scintigrafie dienen zorgvuldig te worden afgewogen. Stressreacties die vergelijkbaar zijn met inspanningsgebonden reacties kunnen voorkomen. Daarom is een adequate bewaking van de patiënt noodzakelijk. Patiënten met ernstige coronaire aandoeningen dragen een hoger risico. Tijdens de uitvoering van thallium myocardperfusie scintigrafie met behulp van Persantin injectievloeistof dient men parenteraal aminofylline paraat te hebben om eventuele bijwerkingen als bronchospasmen en angina pectoris te kunnen opheffen. Gedurende de eerste 10-15 minuten na aanvang van de intraveneuze toediening van Persantin dient de patiënt ten aanzien van bloeddruk, hartfrequentie en ECG bewaakt te worden.

Indien zich ernstige angina pectoris of bronchospasmen voordoen, kan parenteraal aminofylline per langzame (50-100 mg, gedurende 30-60 seconden) intraveneuze injectie overwogen worden, in een dosering van 50-250 mg.

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.

In het geval van ernstige hypotensie dient de patiënt in achteroverliggende houding geplaatst te worden, indien nodig met het hoofd achterovergebogen, alvorens het aminofylline parenteraal toe te dienen. Indien met 250 mg aminofylline de angineuze klachten niet binnen enkele minuten worden verholpen, kan de sublinguale toediening van nitroglycerine overwogen worden. Als de angina pectoris ondanks de toediening van aminofylline en nitroglycerine niet verholpen wordt, dient rekening gehouden te worden met een myocard infarct.

Indien de klinische toestand van een patiënt met een dergelijke reactie het toelaat om 1 minuut te wachten met de toediening van aminofylline, kan het thallium-201 geïnjecteerd worden en gedurende 1 minuut circuleren voordat het aminofylline wordt toegediend. Dit maakt het mogelijk om de initiële scintigrafie uit te voeren voordat de farmacologische effecten van Persantin op de coronaire circulatie geantagoneerd worden.

Bij patiënten met myasthenia gravis dient rekening te worden gehouden met een mogelijke interactie tussen dipyridamol en cholinesteraseremmers. (zie rubriek 4.5)

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Xanthine derivaten (bijv. cafeïne en theofylline) kunnen mogelijk het vasodilaterende effect van dipyridamol reduceren en dienen daarom 24 uur voor het verrichten van thallium-201-myocardperfusiescintigrafie met intraveneuze toediening van dipyridamol gestopt te worden.

Dipyridamol verhoogt de plasmaconcentraties en cardiovasculaire effecten van adenosine. Dipyridamol kan het hypotensieve effect van antihypertensiva versterken en kan het effect van cholinesteraseremmers tegengaan, met kans op verergering van myasthenia gravis.

Klinische ervaring leert dat de gevoeligheid van de intraveneuze dipyridamol stress test kan afnemen bij patiënten die reeds orale dipyridamol gebruiken.
Orale behandeling met dipyridamol dient 24 uur voorafgaand aan de test gestaakt te worden.

Wegens de fysisch-chemische eigenschappen dient Persantin injectievloeistof niet met andere injectievloeistoffen gemengd te worden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van dipyridamol tijdens zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen over de schadelijkheid bij dierproeven. Aangezien dipyridamol in de moedermelk wordt uitgescheiden, dient voorzichtigheid te worden betracht met het toedienen van dipyridamol aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Aandoeningen van het immuunsysteem

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

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Zeer vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Vaak: paresthesie

Zelden: syncope

Aandoeningen van het hart

Vaak: aritmieën (b.v. sinusknop arrest, hartblok, tachycardie, bradycardie, fibrilleren), angina pectoris

Zelden: myocard infarct

Zeer zelden: hartstilstand

Aandoeningen van de bloedvaten

Vaak: hypotensie, hot flushes

Zelden: cerebrovasculaire effecten (CVA, TIA, convulsies)

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Vaak: misselijkheid

Soms: buikpijn

Zelden: braken

Zeer zelden: diarree

Aandoeningen van de skeletspieren, bindweefsel en botten

Zeer zelden: myalgie

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening

Zeer zelden: hartdood, oedeem

Onderzoeken

Vaak: electrocardiografische veranderingen (voornamelijk ST-T veranderingen)

Letsels en vergiftigingen

Zeer zelden: anafylactische reacties

(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 kinetiek kan het beste beschreven worden aan de hand van een drie compartimenten model:

- a) een snelle α -fase, met een halfwaardetijd van ongeveer 3 minuten, die hoogstwaarschijnlijk de distributiefase van het geneesmiddel van het centrale compartiment naar de perifere compartimenten weergeeft.
- b) een β -fase, met een halfwaardetijd van ongeveer 40 minuten, die de eliminatie weergeeft van het grootste gedeelte van het toegediende geneesmiddel en ongeveer 70% (samen met de α -fase) van de AUC in beslag neemt.
- c) een laatste, verlengde terminale eliminatiefase (γ_z) met een halfwaardetijd van ongeveer 15 uur. Dit neemt ongeveer 30% van de UAC in beslag en geeft waarschijnlijk de redistributie weer van een gedeelte van de toegediende dosis vanuit perifere weefsels met een lage capaciteit naar het centrale compartiment. Deze fase kan ook enige mate van enterohepatische kringloop vertegenwoordigen (hetgeen blijkt uit lagere secundaire pieken enkele uren na staken van infusie, op tijdstippen van voedselinname).

Het schijnbaar verdelingsvolume van het centrale compartiment bedraagt ongeveer 5 l. (vergelijkbaar met plasmavolume). Het schijnbaar verdelingsvolume bij steady state is ongeveer 100 l., hetgeen de verdeling naar de diverse compartimenten weergeeft.

De totale klaring is ongeveer 200 ml/min en de gemiddelde verblijfstijd is ongeveer 7 uur.

Twee minuten na een intraveneuze toediening van 0,568 mg/kg Persantin na infusie gedurende 4 minuten, bedraagt de gemiddelde dipyridamol serumconcentratie $4,6 \pm 1,3$ $\mu\text{g/ml}$.

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 hydroxyverbinding. 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-metabooliet met de urine is gering (<8%), de metaboolieten worden voornamelijk (ca. 95%) via de gal in de faeces uitgescheiden.

Kinetiek bij ouderen

Plasma concentraties (AUC) bij ouderen (> 65 jaar) waren ongeveer 50% hoger met Persantin tabletten en ongeveer 30% hoger met Persantin Retard 200 mg dan bij jongeren (< 55 jaar). Het verschil wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door een afgenomen klaring: de absorptie is vergelijkbaar.

Kinetiek bij patiënten met verminderde leverfunctie

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.

Kinetiek bij patiënten met verminderde nierfunctie

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

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

Polyethyleenglycol 600, wijnsteenzuur, zoutzuur, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Wegens de fysisch-chemische eigenschappen dient Persantin injectievloeistof niet met andere injectievloeistoffen gemengd te worden.

6.3 Houdbaarheid

Persantin ampullen zijn houdbaar tot de op de verpakking vermelde datum. Deze datum staat vermeld achter de aanduiding "Niet te gebruiken na" of "Exp.". De houdbaarheid bedraagt 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Buiten de invloed van licht bewaren.

Niet in koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen ampul van 2 ml, 5 stuks
Glazen ampul van 10 ml, 5 stuks.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Boehringer Ingelheim bv
Comeniusstraat 6
1817 MS ALKMAAR
Tel: 0800- 2255889

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

Persantin injectievloeistof 5 mg/ml is in het register ingeschreven onder RVG 12620.

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

25 oktober 1988

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijk herziening betreft rubriek 6.3
18 juni 2008