

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Persantin Retard 200, capsules met gereguleerde afgifte 200 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel van Persantin is dipyridamol.
Persantin Retard 200 bevat 200 mg dipyridamol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules met gereguleerde afgifte

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voorkómen van een volgende TIA of niet-invaliderend herseninfarct na het doormaken van een TIA of niet-invaliderend herseninfarct, mits een cerebrale bloeding cq hemorrhagisch infarct is uitgesloten. Hierbij dient de behandeling gecombineerd te worden met acetylsalicylzuur. Persantin Retard 200 kan als monotherapie worden toegepast bij patiënten bij wie het gebruik van acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd is.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Secundaire preventie van TIA en niet-invaliderend herseninfarct

De aanbevolen dosering is tweemaal daags één capsule Persantin Retard 200. Gebruikelijk is een capsule 's morgens en een capsule 's avonds, bij voorkeur tijdens de maaltijden, in te nemen.

Er bestaat onduidelijkheid over de duur van de behandeling, er dient evenwel als regel te worden uitgegaan van een langdurige behandeling.

Adjuvans bij hartklep vervangende operaties

Als adjuvans bij hartklep vervangende operaties (bij gebruik van synthetische prothesen), in combinatie met anticoagulantia, bedraagt de dosering tweemaal daags één capsule Persantin Retard 200. Er dient te worden zorggedragen voor een optimale antistolling, óók wanneer Persantin aan de therapie wordt toegevoegd. Het onderzoek waarin de toevoeging van dipyridamol aan anticoagulantia leidde tot vermindering van trombo-embolische complicaties strekte zich uit tot 1 jaar na de operatie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Bestemd voor oraal gebruik. De capsule dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met water of een andere drank (niet kauwen).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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 stoffen die van invloed zijn op de stolling zoals anticoagulantia en plaatjesaggregatieremmers, dienen de veiligheidsprofielen van deze geneesmiddelen 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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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.

Persantin Retard 200 dient alleen tijdens de zwangerschap te worden toegepast wanneer hiertoe een duidelijke noodzaak bestaat.

Borstvoeding

Dipyridamol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Persantin Retard 200 dient alleen tijdens de lactatie te worden toegepast wanneer hiertoe een duidelijke noodzaak bestaat.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van Persantin op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten uit niet-klinische studies met dipyridamol duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de vruchtbaarheid.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de invloed van Persantin op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten dient echter geadviseerd te worden dat zij ongewenste effecten zoals duizeligheid kunnen ervaren tijdens behandeling met Persantin. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het besturen van motorvoertuigen en het bedienen van machines. Als patiënten duizeligheid ervaren, dienen zij mogelijk gevaarlijke taken, zoals het besturen van motorvoertuigen en het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Een grootschalig onderzoek (ESPS-2) met in totaal 6602 patiënten, waarvan 1654 patiënten zijn behandeld met dipyridamol met gereguleerde afgifte, zijn gebruikt om het bijwerkingenprofiel te bepalen, evenals spontane meldingen van bijwerkingen.

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende indeling:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische reacties

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Hartaandoeningen

Vaak: angina pectoris

Soms: tachycardie

Bloedvataandoeningen

Soms: hypotensie, flushes

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: bronchospasmen, laryngospasmen

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree, misselijkheid

Vaak: braken

Lever- en galaandoeningen

Soms: incorporatie van dipyridamol in galstenen (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag

Soms: urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: myalgie

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms: postprocedurebloeding, operatieve bloeding

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 (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

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 absorptie verminderende 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, zo nodig 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 Persantin capsules met gereguleerde afgifte zijn geformuleerd als pellets. Gereguleerde afgifte wordt verkregen door een diffusiemembraan dat op de pellets is aangebracht. De oplosbaarheid van dipyridamol is pH-afhankelijk. Door toevoeging van wijnsteen zuur lost dipyridamol toch goed op in de onderste delen van de tractus digestivus.

Absorptie

Piekplasmaconcentraties worden 2-3 uur na toediening bereikt. Bij dosering van 2 maal daags 150 mg dipyridamol is de piekconcentratie 1,4 µg/ml en de dal concentratie 0,35 µg/ml op steady state. Bij een dosering van 2 maal daags 200 mg is de piekconcentratie 2,0 µg/ml en de dal concentratie 0,53 µg/ml op steady state.

De absorptie van dipyridamol vrijwel volledig. De absolute biologische beschikbaarheid echter is ongeveer 70%; circa een derde van de geabsorbeerde dosis wordt verwijderd door first-pass metabolisme.

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 soms beter bij Persantin retard capsules ten opzichte van Persantin tabletten. De biologische beschikbaarheid is iets hoger, piek plasmaconcentraties zijn vergelijkbaar, dal concentraties zijn aanzienlijk hoger en de piek-dal fluctuaties zijn aanzienlijk kleiner.

Distributie

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. Dierstudies laten ook zien dat dipyridamol kan worden uitgescheiden in de moedermelk.

De plasma-eiwitbinding van dipyridamol is ongeveer 92–99%. Dipyridamol wordt voornamelijk gebonden aan alfa-1-zure glycoproteïnen en albumine.

Biotransformatie

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 orale toediening is ongeveer 80% van het totaal als de moederverbinding en 20% in de vorm van het monoglucuronide aanwezig.

Eliminatie

Na toediening van Persantin zijn er halfwaardetijden van 2,2 tot 3 uur berekend. Een verlengde terminale halfwaardetijd van ongeveer 15 uur is waargenomen. Deze terminale eliminatiefase is relatief van minder belang omdat het maar een klein deel van de AUC vertegenwoordigt, zoals bewezen door het feit dat steady state binnen 2 dagen wordt bereikt. Er is geen significante accumulatie van het geneesmiddel bij herhaalde dosering. De renale excretie van de moederverbinding is verwaarloosbaar (<0,5%). De uitscheiding van de glucuronide-metabooliet via de urine is gering (5%), de metaboolieten worden voornamelijk (ca. 95%) via de gal in de feces uitgescheiden. De totale klaring is ongeveer 250 ml/min en de gemiddelde verblijftijd is ongeveer 11 uur (resultaat van een intrinsieke MRT van ongeveer 6,4 uur en een gemiddelde absorptietijd van 4,6 uur)

Kinetiek in speciale patiëntengroepen

Ouderen

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

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.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er werden geen veranderingen in de farmacokinetiek van dipyridamol of zijn glucuronide metabooliet waargenomen bij patiënten met een creatinineklaring tussen 15 ml/min en >100 ml/min als de gegevens werden gecorrigeerd voor het verschil in leeftijd. Dit is in overeenstemming met de lage renale excretie van dipyridamol (5%).

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

Wijnsteenzuur, polyvidon 25, methylacrylzuur methylacrylaat copolymeer (1:2), talk, acacia, hypromelloseftalaat, hypromellose, triacetine, dimethicon 350, stearinezuur, gelatine, titaniumdioxide (E 171), rood en geel ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C en buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Persantin Retard 200, capsules met gereguleerde afgifte 200 mg: 60 stuks in een plastic fles (PP) met kind veilige sluiting (PP/PE). 50 stuks in een eenheidsblisterverpakking (aluminium/PVC/PVDC).

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes in de handel zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient 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
0800 2288559

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Persantin Retard 200, capsules met gereguleerde afgifte 200 mg zijn in het register ingeschreven onder RVG 14870.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 december 1990

Datum van laatste hernieuwing: 4 december 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreft de opmaak: 24 juli 2015