

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dipyridamol Alternova 200 mg depotkapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller dipyridamol 200 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård

Kapsel av hårdgelatin med röd överdel och orange underdel, mått 7,66 x 23,1 mm.

Kapseln innehåller guldfärgade pellets med fördröjd frisättning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sekundär prevention av ischemisk stroke och transitoriska ischemiska attacker. Dipyridamol Alternova används som fristående behandling eller i kombination med acetylsalicylsyra.

Dipyridamol Alternova är indicerat för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

För oral administrering.

Dosering

Rekommenderad dos är en kapsel två gånger dagligen, vanligen morgon och kväll.

Administreringsätt

Kapslarna kan tas i samband med eller utan måltid. Kapslarna ska sväljas hela utan att tugga.

Pediatrisk population

Dipyridamol Alternova rekommenderas inte till barn eftersom data avseende säkerhet och effekt saknas.

Äldre

Ingen dosjustering behövs.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Alternativ dosering i händelse av icke tolererbar huvudvärk:

I händelse av icke tolererbar huvudvärk vid behandlingens inledning, byt till en kapsel vid sängdags och acetylsalicylsyra i lågdos på morgonen. Eftersom det saknas effektdata vid denna regim och huvudvärken oftast försvinner vid regelbunden användning, ska patienter gå tillbaka till den vanliga doseringen så snart som möjligt, inom en vecka.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Dipyridamol har en stark vasodilaterande effekt och ska därför användas med försiktighet till patienter med svår koronarsjukdom (inklusive instabil angina eller nyligen genomgången hjärtinfarkt), subvalvulär aortastenosis eller hemodynamisk instabilitet (t ex okompenserad hjärtinsufficiens).

Hos patienter med myastenia gravis kan dosjustering av myastenibehandlingen vara nödvändig efter ändring av dipyridamoldosen (se avsnitt 4.5).

Hos äldre patienter har ett litet antal fall rapporterats där okonjugerat dipyridamol i varierande grad (upp till 70% av stenarnas torrsvikt) har inkorporerats i gallstenar med tecken på uppåtstigande kolangit och hade behandlats med oral dipyridamol under flera år. Det finns inga bevis för att dipyridamol orsakade gallstenarna hos dessa patienter. Det är möjligt att bakteriell deglukuronidering av konjugerat dipyridamol är den mekanism som orsakar förekomsten av dipyridamol i gallstenar.

Enligt klinisk erfarenhet ska patienter som behandlas med oralt dipyridamol, och som ska genomgå farmakologiskt stresstest med intravenöst dipyridamol, avbryta behandlingen med oralt intaget dipyridamol 24 timmar före stresstestet. Om detta inte görs kan känsligheten för stresstestet påverkas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Adenosin

Dipyridamol ökar plasmakoncentrationen och kardiovaskulära effekter av adenosin. Dosanpassning av adenosin bör övervägas.

Blodtryckssänkande preparat

Dipyridamol kan öka den hypotensiva effekten av blodtryckssänkande preparat.

Kolinesterasinhämmare

Dipyridamol kan hämma effekten av kolinesterasinhämmare och därmed försämra myastenia gravis.

Antikoagulantia och trombocytaggregationshämmare

När dipyridamol kombineras med antikoagulantia eller trombocytaggregationshämmare bör varningarna för dessa preparat observeras. Tillägg av dipyridamol till acetylsalicylsyra ökar inte incidensen av blödningskomplikationer, men potentierar sådana händelser. När dipyridamol administrerades tillsammans med warfarin, var antalet blödningar och svårighetsgraden av dessa oförändrad jämfört med tillförsel av enbart warfarin.

Teofyllin och andra xantiner

Effekten av dipyridamol kan försvagas av xantiner. Detta bör speciellt uppmärksammas vid intravenös tillförsel av teofyllin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dipyridamol Alternova ska endast användas då det är absolut nödvändigt. Det finns inte tillräcklig erfarenhet av användning av dipyridamol under graviditet. Prekliniska studier har inte visat någon risk (se avsnitt 5.3). Djurstudier har inte visat någon risk för fosterskador. Trots det ska läkemedlet inte användas under graviditet, särskilt inte under första trimestern, om inte möjliga nyttan bedöms vara större än den möjliga risken för fostret.

Amning

Dipyridamol ska endast användas under amning när det är absolut nödvändigt. Dipyridamol passerar över i bröstmjolk.

Fertilitet

Inga studier på effekten av dipyridamol på fertilitet har genomförts på människor. Prekliniska studier av dipyridamol visar inte på några skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dipyridamol kan på grund av biverkningar som huvudvärk, yrsel, illamående och kräkningar ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är illamående och huvudvärk. Dessa kan vara vanligare i början av behandlingen, men kan försvinna när behandlingen fortsätter. 6% av patienter som behandlas kan förväntas få biverkningar.

Frekvens	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Organklasse			
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner, angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel		
Hjärtat		Angina pectoris	Takykardi
Blodkärl			Hypotension, flush
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Bronkospasm
Magtarmkanalen	Diarré, illamående	Kräkningar	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Ökad blödning under eller efter operation

*: Denna biverkan har observerats efter marknadsföring. Det finns en 95% sannolikhet att frekvensen inte är större än "mindre vanligt", och det kan vara lägre. Det är inte möjligt att fastställa det exakta frekvensen, eftersom denna biverkan inte sågs i en databas för klinisk prövning med 1654 patienter.

Dipyridamol kan byggas in i gallstenar (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

På grund av det låga antalet observationer är erfarenhet dipyridamolöverdosering begränsad.

Toxicitet

Toxicitet är sannolikt låg. 37,5 mg till 2-åring gav lindrig intoxikation medan 75-150 mg till 1-3-åringar efter koltillförsel ej gav några symtom. 1 g i enkeldos och 2,8 g i 24 timmar till vuxen anges ha tolererats utan uttaladesymtom. Dock har 1,75 g till vuxen givit allvarlig intoxikation och 5 g till vuxen kan ha bidragit till hjärtinfarkt.

Symtom

Symtom såsom värmekänsla, flush, svettningar, agitation, svaghetskänsla, yrsel och huvudvärk. Takykardi och en sänkning av blodtrycket kan också observeras. Takypné, takykardi, angina pectoris, koma, bronkospasm, respiratorisk depression, gastrointestinala besvär, förlängd blödningsstid och gulfärgning av hud.

Behandling

Symtomatisk behandling rekommenderas. Tömning av magsäcken bör övervägas.

Administrering av xantinderivat (t.ex. aminofyllin) kan motverka de hemodynamiska effekterna av dipyridamolöverdosering. På grund av den omfattande vävnadsdistributionen och dess eliminering främst via levern kommer dipyridamol sannolikt inte avlägsnas genom elimineringsmetoder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocytaggregationshämmande medel ATC-kod: B01AC07

Den primära effekten av dipyridamol är att öka nivån av adenosin, en stark vasodilator, genom att hämma upptaget i blodplättar, röda blodkroppar och endotelceller i kärlväggen. Via flera steg, resulterar detta i en hämning av trombocyttaktivering på grund av sänkta kalciumkoncentrationer.

Dipyridamol minskar nedbrytningen av ATP till ADP och hämmar därmed ADP-medierad trombocytaggregation. Samtidigt ökas och stabiliseras de intracellulära nivåerna av kväveoxid i cellerna. Dipyridamol stimulerar också frisättningen av prostacyklin från kärlväggen. Detta gör att trombocytaggregation- och blodproppsbildning hämmas.

Kliniska studier:

ESPS-2 studien visade att Asasantin Retard två gånger dagligen minskade risken för ischemiskt slaganfall med 23,1% jämfört med acetylsalicylsyra (ASA) 25 mg två gånger dagligen; med 24,7% jämfört med Persantin Retard två gånger dagligen, och med 37% jämfört med placebo. Asasantin Retard är ett kombinationspreparat som motsvarar Persantin Retard plus 25 mg acetylsalicylsyra.

Resultatet av ESPS-2 studien som stöds av resultaten från ESPRIT studien, i vilken det var ett kombinerat kardiovaskulärt effektmått, som förutom stroke och död också inkluderade hjärtinfarkt och svår blödning. I denna studie har en riskreduktion på 20% observerats med kombinations- behandling med dipyridamol 400 mg och ASA 30-325 mg jämfört med ASA enbart.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten är cirka 70 %. Efter intag uppnås maximal plasmakoncentration inom 2-3 timmar. Genomsnittlig maximal plasmanivå vid underhållsbehandling med en daglig dos av 400 mg (2x200 mg) är 1,98 mcg/ml och miniminivån 0,53 mcg/ml.

Det finns ingen kliniskt relevant effekt av födointag på farmakokinetiken av dipyridamol för Persantin Retard depotkapslar.

Distribution

Dipyridamol distribueras till många organ på grund av sina lipofila egenskaper. Den skenbara distributionsvolymen i det centrala kompartimentet (V_c) är ca 5 liter. Den skenbara distributionsvolymen vid steady state är cirka 100 liter, vilket speglar distribution till andra kompartments. Proteinbindningen är ca 97-99%. Huvudsakligen bundet till alfa 1-glukoprotein och albumin.

Metabolism

Metabolismen av dipyridamol sker huvudsakligen i levern. Dipyridamol metaboliseras genom konjugering till glukuronsyra, främst till monoglukuronid och endast litet diglukuronider. I plasma föreligger cirka 80% av den totala mängden som dipyridamol och cirka 20-% som monoglukuronid efter oral administrering. Den farmakodynamiska aktiviteten av dipyridamolglukuronider är betydligt lägre än för dipyridamol.

Eliminering

Den dominerande halveringstiden är cirka 40 minuter efter oral administrering. Renal utsöndring av oförändrat dipyridamol är försumbar ($<0,5\%$). Utsöndring i urin av glukuronidmetaboliterna är låg (5%). Glukuronider utsöndras huvudsakligen (ca 95 %) via gallan till faeces, med visst belägg för entero-hepatisk återcirkulation.

Totalt clearance är ca 250 ml/min.

En förlängd halveringstid på ca 13 timmar observerades. Eliminationsfasen är av mindre betydelse eftersom det utgör en liten del av den totala AUC. Steady state uppnås efter 2 dagar med dosering två gånger dagligen. Ingen signifikant ackumulering av läkemedlet observeras efter upprepad dosering.

Kinetik hos äldre

Plasmakoncentrationerna efter behandling med Asasantin Retard (motsvarande Persantin Retard plus 25 mg acetylsalicylsyra) är 30% högre hos äldre patienter (> 65 år) än hos yngre patienter (<55 år). Skillnaden i plasmakoncentrationer beror främst på minskad utsöndring; det finns ingen uppenbar skillnad i absorption.

Kinetik hos äldre med nedsatt njurfunktion

Då den totala renala utsöndringen är mycket låg (cirka 5 %), väntas inte nedsatt njurfunktion påverka dipyridamols farmakokinetik. Inga farmakokinetiska skillnader för dipyridamol i ESPS-2 och glukuronidmetaboliter hos patienter med kreatininclearance från 15 ml/min till >100 ml/min när data justerats för ålder.

Kinetik hos äldre med nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion uppvisade ingen förändring av plasmakoncentrationer av dipyridamol, däremot sågs en ökning av konsentrationen av (farmakologiskt inaktiva) glukuronider. Det tyder på att dosjustering inte är nödvändigt så länge det inte finns kliniska fynd som tyder på leversvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dipyridamol har en mycket låg akut toxicitet. Toxicitet efter intravenös administrering till hundar och råttor är betydligt högre, vilket tyder på dålig absorption efter oral administrering av höga doser. Hjärtsvikt anses vara orsaken till dödsfallet.

I studier med upprepad dosering tolererades dipyridamol väl i alla studerade arter. NOEL var efter oral administrering 10 mg/kg/dag hos hundar, 50 mg/kg/dag hos råttor och 60 mg/kg/dag i babianer. Doser upp till 600 mg/kg, resulterade inte i allvarliga toxiska effekter hos råttor efter 18 månaders daglig administrering. I babian-studier uppnås inte är den toxiska dosen. .

I tester på hundar observerades dosberoende toxiska effekter på hjärtat, blodkärl och njurar med doser på 20 mg/kg/dag eller mer. Dessa förändringar har beskrivits med fosfodiesterasinhibitorer och

vasodilatorer och anses återspegla en särskild känslighet hos hundar. Liknande effekter förväntas inte hos människa. Renal toxicitet tros vara sekundära till förändringar i de hemodynamiska parametrarna.

Det finns ingen embryo toxicitet/fostertoxicitet under organogenesen eller i peri-och postnatala stadierna. NOEL för embryo toxicitet/fostertoxicitet var 40 mg/kg/dag hos kanin, 125 mg/kg/dag hos mus och 1000 mg/kg/dag hos råttor. I peri-och postnatala studier på råttor vid doser över 100 mg/kg/dag, observerades ökad perinatal dödlighet och minskad kroppsvikt av avkomma. Fertiliteten hos råttor påverkas inte vid doser upp till 1250 mg/kg/dag. Det uppskattas att cirka 0,032% av en 25 mg dipyridamol-dos utsöndras i kaninmjölk.

In vivo och *in vitro* genotoxicitet visade inga mutagena eller klastogena effekter upp till den högsta möjliga koncentrationen. Cancerframkallande studier med doser upp till 75 mg/kg/dag hos råttor och möss visade ingen tumörframkallande potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Övriga innehållsämnen: 96 % vinsyra pelletar (2% sackaros och 2% povidon K-30s); hypromellos E 15; talk; akacia, spraytorkad; triacetin; povidon (PVP K30); simetikon-emulsion innehåller: simetikon, makrogolcetostearyleter, natriumbensoat, renat vatten; metakrylsyra-etylkrylat-sampolymer; hypromellosftalat P55

Kapselskal: gelatin; titandioxid (E171); röd och gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 42 månader

Under användning: Kassera resterande kapslar 6 veckor efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30° C.

Tillslut plastburken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE behållare med PP skruvlock.

Förpackningen innehåller ett torkmedel. Torkmedlet består av en påse innehållande kiselgel.

Förpackningen innehåller 30, 50, 60, 100 eller 100 (2x50) kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alternova A/S

Energivej 15

5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47980

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-05-30/2018-01-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-30