

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pyranistole 200 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depotkapsel innehåller 200 mg dipyridamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård.

Varje depotkapsel innehåller gulfärgade pellets i ogenomskinliga, vita hårda gelatinkapselhöljen, dimension cirka 23 mm x 8 mm. Varje kapsel är märkt med "RENATA" på kapselns överdel och "DPY 200" på kapselns underdel med åtlagt svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sekundär prevention av ischemisk stroke och transitoriska ischemiska attacker, antingen ensamt eller i kombination med acetylsalicylsyra.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna, inklusive äldre personer:

Den rekommenderade dosen är en kapsel två gånger dagligen, vanligtvis en på morgonen och en på kvällen, helst i samband med måltider.

Pediatrisk population:

Pyranistole kapslar 200 mg rekommenderas inte för barn.

Administreringssätt

För oral administrering. Kapslarna ska sväljas hela utan att tuggas för att bibehålla depotegenskaperna.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Bland andra egenskaper fungerar dipyridamol som en potent vasodilaterare. Det ska därför användas med försiktighet hos patienter med svår kranskärslssjukdom, inklusive instabil angina och/eller nyligen genomgången hjärtinfarkt, obstruktion av utflöde från vänster kammare eller hemodynamisk instabilitet (t.ex. dekompenenserad hjärtsvikt).

Patienter som behandlas med regelbundna orala doser av Pyranistole kapslar bör inte få ytterligare intravenöst dipyridamol. Klinisk erfarenhet tyder på att patienter som behandlas med oralt dipyridamol och som också behöver genomgå farmakologiskt stresstest med intravenös dipyridamol, bör avbryta behandling med oralt dipyridamol i tjugofyra timmar före stresstestet.

Hos patienter med myasthenia gravis kan dosjustering av myasteni-behandlingen bli nödvändig efter ändring av dipyridamoldosen. (Se Interaktioner).

Pyranistole kapslar ska användas med försiktighet hos patienter med koagulationsrubbningar.

Ett litet antal fall har rapporterats där okonjugerat dipyridamol har inkorporerats i gallstenar i varierande utsträckning (upp till 70 % av stenens torrsvikt). Dessa patienter var alla äldre, hade tecken på stigande kolangit och hade behandlats med oralt dipyridamol under ett antal år. Det finns inga belägg för att dipyridamol var den utlösande faktorn till att gallstenar bildades hos dessa patienter. Det är möjligt att bakteriell deglukuronidering av konjugerat dipyridamol i gallan kan vara den mekanism som orsakar förekomsten av dipyridamol i gallstenar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dipyridamol ökar plasmanivåerna och de kardiovaskulära effekterna av adenosin. Justering av adenosindosen bör därför övervägas om användning med dipyridamol är oundviklig.

Det finns belägg för att effekterna av acetylsalicylsyra och dipyridamol på trombocyternas beteende är additiva.

När dipyridamol används i kombination med substanser som påverkar koagulation, såsom antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmare, måste säkerhetsprofilen för dessa läkemedel beaktas. Tillägg av dipyridamol till acetylsalicylsyra ökar inte förekomsten av blödningshändelser. När dipyridamol administrerades samtidigt med warfarin var blödningar inte mer frekventa eller allvarligare än vad som observerades när warfarin administrerades ensamt.

Dipyridamol kan öka den hypotensiva effekten av blodtryckssänkande läkemedel och kan motverka effekten av kolinesterashämmare och därmed potentiellt förvärra myasthenia gravis.

Pyranistole kapslar ska inte tas samtidigt som alkohol eftersom alkohol kan öka frisättningen av dipyridamol från depot-beredningen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckliga belägg för säkerhet vid graviditet hos människa, men dipyridamol har använts under många år utan uppenbara negativa konsekvenser. Djurstudier har inte påvisat någon risk. Läkemedel ska dock inte användas under graviditet, särskilt inte under den första trimestern, såvida inte den förväntade nyttan anses överväga den möjliga risken för fostret (se avsnitt 5.3).

Amning

Dipyridamol ska endast användas under amning om läkaren anser det nödvändigt.

Fertilitet

Inga studier på effekten på fertilitet hos människa har utförts med dipyridamol. Prekliniska studier med dipyridamol visar inga direkta eller indirekta fertilitetstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Patienter bör dock informeras om att de kan uppleva biverkningar såsom yrsel under behandling med dipyridamol. Om patienter upplever yrsel ska de undvika potentiellt farliga uppgifter som att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar vid terapeutiska doser är vanligtvis lindriga och övergående.

Följande biverkningar har rapporterats, frekvenserna baseras på en klinisk studie (ESPS-2) där 1 654 patienter fick enbart dipyridamol.

Frekvenser

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$

Organsystem	Frekvens	MedDRA-termer
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighet, angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Hjärtat	Vanliga	Angina pectoris
	Ingen känd frekvens	Takykardi
Blodkärll	Ingen känd frekvens	Hypotoni, värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående
	Vanliga	Kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Ingen känd frekvens	Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Ingen känd frekvens	Blödning efter ingrepp, operationsblödning
--	------------------------	---

Dipyridamol har påvisats i gallstenar (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

På grund av det låga antalet observationer är erfarenheten av överdosering av dipyridamol begränsad. Symtom som värmekänsla, värmevallningar, svettning, förhöjd puls, rastlöshet, svaghetskänsla, yrsel, blodtrycksfall och anginabesvär kan förväntas.

Behandling

Symtomatisk behandling rekommenderas. Administrering av xantinderivat (t.ex. aminofyllin) kan upphäva de hemodynamiska effekterna av överdosering av dipyridamol. EKG-övervakning rekommenderas i sådana situationer. På grund av omfattande vävnadsdistribution och huvudsaklig eliminering via levern avlägsnas dipyridamol sannolikt inte via elimineringsprocedurer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombosmedel, trombocytaggregationshämmare exklusive heparin, ATC-kod: B01AC07

Dipyridamol hämmar upptaget av adenosin i erythrocyter, trombocyter och endotelceller in vitro och in vivo. Hämmningen uppgår till maximalt 80 % och är dosberoende vid terapeutiska koncentrationer (0,5–2 µg/ml). Följaktligen finns det en förhöjd koncentration av adenosin lokalt för att påverka trombocyt A₂-receptorn, vilket stimulerar trombocytadenoylatcyklas, och ökar därmed trombocyternas cAMP-nivåer. Således hämmas trombocytaggregation som svar på olika stimuli som PAF, kollagen och ADP. Minskad trombocytaggregation minskar trombocytkonsumtionen till normala nivåer. Dessutom har adenosin en vasodilaterande effekt och detta är en av de mekanismer genom vilka dipyridamol producerar vasodilatation.

Dipyridamol hämmar fosfodiesteras (PDE) i olika vävnader. Även om hämmningen av cAMP-PDE är svag, hämmar terapeutiska nivåer cGMP-PDE och förstärker därmed den ökning av cGMP som produceras av EDRF (endotelium-derived relaxing factor, identifierad som kväveoxid (NO)).

Dipyridamol stimulerar också biosyntesen och frisättningen av prostacyclin genom endotelet.

Dipyridamol minskar trombogeniciteten hos subendoteliala strukturer genom att öka koncentrationen av den skyddande mediators 13-HODE (13-hydroxioktadekadiensyra).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 2–3 timmar efter administrering. Genomsnittliga maxkoncentrationer vid steady state med 150 mg två gånger dagligen är 1,43 µg/ml (intervall 0,705–2,75 µg/ml), dalvärden är 0,351 µg/ml (intervall 0,200–0,741 µg/ml). Med en daglig dos på 400 mg är motsvarande maxkoncentrationer 1,98 µg/ml (intervall 1,01–3,99 µg/ml); dalkoncentrationer är 0,53 µg/ml (intervall 0,18–1,01 µg/ml). Födointag har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för dipyridamol. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 70 %.

Eftersom cirka 1/3 av den administrerade dosen elimineras via första passage-metabolism, kan man anta att absorptionen av dipyridamol efter administrering av depotkapslarna är nästintill fullständig.

En rad olika kinetiska studier vid steady-state visade att alla farmakokinetiska parametrar som är lämpliga för att karakterisera de farmakokinetiska egenskaperna hos depot-preparat antingen är likvärdiga eller något förbättrade med dipyridamol-depotkapslar som ges två gånger dagligen jämfört med dipyridamoltabletter som administreras tre/fyra gånger dagligen: Biotillgängligheten är något högre, maxkoncentrationerna är liknande; dalkoncentrationerna är avsevärt högre och max-min-fluktuationen är reducerad.

Distribution

På grund av dess höga lipofilitet, log P 3,92 (n-oktanol/0,1 N, NaOH), distribueras dipyridamol till många organ.

Prekliniska studier indikerar att dipyridamol företrädesvis distribueras till levern, sedan till lungorna, njurarna, mjälten och hjärtat. Dipyridamol passerar inte blod-hjärnbarriären i någon betydande utsträckning och visar en mycket låg överföring via placenta. Prekliniska data har också visat att dipyridamol kan utsöndras i bröstmjölk.

Proteinbindningen av dipyridamol är cirka 97–99 % och sker i huvudsak till surt alfa 1 glykoprotein och albumin.

Metabolism

Dipyridamol metaboliseras i levern. Dipyridamol metaboliseras genom konjugering med glukuronsyra till att huvudsakligen bilda en monoglukuronid och endast små mängder diglukuronid. I plasma föreligger cirka 80 % av den totala mängden som modersubstans och 20 % som monoglukuronid vid oral administrering.

Eliminering

Dominerande halveringstider på mellan 2,2 och 3 timmar har beräknats efter administrering av dipyridamol. En förlängd terminal elimineringshalveringstid på cirka 15 timmar har observerats. Denna terminala elimineringsfas är av relativt liten betydelse eftersom den representerar en liten andel av den totala AUC, vilket framgår av det faktum att steady-state uppnås inom två dagar med både regimerna tre gånger dagligen och fyra gånger dagligen. Det finns ingen signifikant ackumulering av läkemedlet vid upprepad dosering. Utsöndring av modersubstansen via njurarna är försumbar (< 0,5 %). Urinutsöndringen av glukuronidmetaboliten är låg (5 %), metaboliterna utsöndras mestadels (cirka 95 %) via gallan i avföring, med vissa tecken på enterohepatisk recirkulation. Total clearance är ca 250 ml/min

och genomsnittlig uppehållstid är ca 8 timmar (baserat på en egentlig (intrinsic) MRT på ca 6,4 timmar och en genomsnittlig absorptionstid på 1,4 timmar).

Linjäritet/icke-linjäritet

Doslinjäritet har visats efter oral administrering två gånger dagligen av 150 mg och 200 mg depotkapslar.

Äldre

Exponeringen (AUC) hos äldre patienter (> 65 år) var cirka 50 % högre vid tablettbehandling och cirka 30 % högre vid intag av dipyridamol 200 mg depotkapslar än hos unga (< 55 år) patienter. Skillnaden orsakas huvudsakligen av minskad clearance; absorptionen verkar vara likartad. En liknande ökning av plasmakoncentrationer hos äldre patienter observerades i ESPS2-studien.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med leversvikt visar ingen förändring i plasmakoncentrationer av dipyridamol, men en ökning av (farmakodynamiskt inaktiva) glukuronider. Det föreslås att dipyridamol ges utan begränsning så länge det inte finns några kliniska tecken på leversvikt.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom den renala utsöndringen är mycket låg (5 %) förväntas ingen förändring av farmakokinetiken vid njursvikt. I ESPS2-studien observerades inga förändringar i farmakokinetiken för dipyridamol eller dess glukuronidmetabolit hos patienter med kreatininclearance mellan cirka 15 ml/min och > 100 ml/min om data korrigerades för åldersskillnader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dipyridamol har undersökts i djurmodeller i stor omfattning och inga kliniskt signifikanta fynd har observerats vid doser som motsvarar terapeutiska doser hos människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Vinsyra

Povidon

Kopovidon

Talk

Hypromellos

Simetikonemulsion (simetikon, cetylstearylalkohol och cetylstearylalkoholetoxylat, natriumbensoat, renat vatten)

Butylerad metakrylatsampolymer

Hypromellosftalat

Stearinsyra

Triacetin

Hårda gelatinkapslar

Gelatin

Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Shellack
Propylenglykol
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år [förpackning à 60 och 100 depotkapslar]
3 år [förpackning à 30 depotkapslar]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med barnskyddande polypropylenlock med en genomskinlig inre film. Varje burk innehåller antingen 1 eller 2 silikagelpåsar samt en molekylsiktpåse.

Burkarna innehåller 30, 60 eller 100 (2 x 50) kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Renata Pharmaceuticals (Ireland) Limited
12 Crowe Street
Dundalk
Co. Louth
Irland, A91 NN29

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66506

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 2026-02-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-07