

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PERSANTIN® 100 mg tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dipyridamoli 100 mg

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty

Pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on kiiltävä valkoinen päällystys ja keltainen ydin (Ø 9,6 mm, korkeus 4,7 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tromboemboolian esto yhdistelmähoitona antikoagulanttien kanssa potilailla, joilla on mekaaninen läppäproteesi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen.

Suosittelava annos on 225–450 mg päivässä jaettuna 3 annokseen. Enimmäisannos on 600 mg vuorokaudessa. Tabletit otetaan mieluiten ennen ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys dipyridamolille tai jollekin valmisteeseen apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Persantin on voimakas vasodilataattori, minkä vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa suuria dipyridamoliannoksia potilaille, joilla on vaikea sepelvaltimotauti (esim. epästabili angina pectoris tai äskettäin sairastettu sydäninfarkti), subvalvulaarinen aorttastenoosi tai hemodynaaminen instabiliteetti (esim. dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta).

Myastenia gravis – potilaiden hoitoa voidaan joutua säätämään dipyridamoliannoksen muuttamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Pieni määrä tapauksia on raportoitu, joissa konjugoitumatonta dipyridamolia on esiintynyt sappikivissä vaihtelevassa määrin (dipyridamolin osuus on ollut enimmillään 70% kiven kuivapainosta). Kaikissa tapauksissa potilaat ovat olleet iäkkäämpiä ja heillä on ollut sappitietulehdus ja heitä on hoidettu vuosia dipyridamolilla. Kuitenkaan mikään ei viittaa siihen että dipyridamoli olisi ollut syynä sappikivien muodostuksen näillä potilailla. On mahdollista että sapessa tapahtunut konjugoitunut dipyridamolin bakteerinen deglukuronidaatio voi olla mekanismi, joka aiheuttaa dipyridamolin esiintymisen sappikivissä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dipyridamoli lisää adenosiniin pitoisuutta plasmassa ja voimistaa sen kardiovaskulaarisia vaikutuksia, minkä vuoksi adenosiniannoksen säätämistä tulee harkita (ks. kohta 5.1).

Dipyridamoli saattaa voimistaa verenpainetta alentavien aineiden hypotensiivistä vaikutusta.

Dipyridamoli saattaa kumota kolinesteraasi-inhibiittoreiden antikolinesteraasivaikutuksen ja siten mahdollisesti huonontaa myastenia gravis -potilaiden tilaa.

Kun dipyridamolia käytetään yhdessä antikoagulanttien ja ASAn kanssa täytyy ottaa huomioon kyseisten valmisteiden siedettävyyden ja riskit. Dipyridamolien yhdistäminen asetyylisalisyylihappoon ei lisää verenvuototapausten määrää. Verenvuotoriskin ei ole myöskään havaittu lisääntyvän yhdistettäessä dipyridamoli varfariinihoitoon.

4.6 Raskaus ja imetys

Vaikka pitkäaikainen kokemus ihmisellä ei ole antanut viitteitä raskauden aikaisista vaurioista, tulisi Persantin valmisteiden, kuten muidenkin lääkkeiden, käytössä noudattaa varovaisuutta, varsinkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Dipyridamoli erittyy äidinmaitoon vähäisessä määrin minkä vuoksi Persantin tablettien imetyksen aikaisen käytön tulee olla harkittua ja perusteltua.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tunneta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksien raportoitu esiintyvyys perustuu 2 vuoden lumelääkekontrolloituun tutkimukseen (ESPS 2), johon osallistui 6602 potilasta. Useimmin raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky, ripuli ja pahoinvointi.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa tapaa: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$).

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Veri ja imukudos			-trombosytopenia	-verenvuodon lisääntyminen leikkauksen aikana tai sen jälkeen	
Immuunijärjestelmä				-yliherkkyysoireet (ihottuma, urtikaria, vakavat bronkospasmit, angioedeema)	
Hermosto		-päänsärky -huimaus			
Sydän			-takykardia -sepelvaltimotaudin paheneminen		

Verisuonisto			-hypotensio -kuumat aallot		
Ruoansulatus elimistö		-ripuli -pahoinvointi	-oksentelu		
Maksa ja sappi				- dipyridamolin esiintyminen sappikivissä	
Luusto, lihakset ja sidekudos			-myalgia		

Dipyridamolin esiintyminen sappikivissä; ks. kohta 4.4.

4.9 Yliannostus

Oireet: Dipyridamolin yliannostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Yliannostuksen oireina saattaa ilmetä lämmön tunnetta, punastumista, hikoilua, pulssin kiihtymistä, rauhattomuutta, heikotusta, huimausta, verenpaineen laskua ja rintakipuja.

Hoito: Oireenmukainen hoito. Ksantiinijohdosten, esim. aminofylliinin, antaminen saattaa kumota dipyridamolin yliannostuksen hemodynaamiset vaikutukset. Koska dipyridamolin jakautuminen kudoksiin on runsasta ja se eliminoituu pääasiassa maksan kautta, sen poistuminen ekstrakorporaalisin menetelmin on vaikeaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä; antitromboottiset lääkeaineet, ATC-koodi B01AC07.

Persantin valmisteiden vaikuttava aine dipyridamoli on trombosyyttien aggregaatiota estävä sekä vasodilatoiva aine. Dipyridamolin antitromboottinen vaikutus perustuu sen kykyyn modifioida verihiihtaleiden toimintaa usealla eri tavalla. Se mm. estää verihiihtaleiden adheesiota ja aggregaatiota, joiden on osoitettu liittyvän veritulpan muodostumiseen. Dipyridamoli pidentää myös verihiihtaleiden elinikää tiloissa, joissa se on lyhentynyt, kuten esim. valtimopuolen tromboembolisissa sairauksissa. Dipyridamoli aikaansaa vasodilataation epäsuorasti kahden eri mekanismin kautta; estämällä adenosiinin takaisinottoa soluihin ja estämällä cGMP-fosfodiesteriäsin toimintaa.

Veri- ja endoteelisoluista peräisin olevat adeniinukleotidit hajoavat nopeasti adenosiiniksi, joka vuorostaan imeytyy nopeasti takaisin näihin soluihin (adenosiinin puoliintumisaika kokoveressä on < 10 s). Terapeuttisilla pitoisuuksilla dipyridamoli estää tätä takaisinottoa (IC50 on 0,3 mikromol/l), minkä seurauksena verenkierrossa olevan adenosiinin määrä lisääntyy. Adenosiiini estää verihiihtaleiden adheesiota ja aggregaatiota stimuloimalla adenylaattisyklaasia. Koska dipyridamoli on myös cAMP-fosfodiesteriäsin estäjä, saattaa sekä adenosiinin että aggregaatiota estävien prostaglandiinien (PGI2, PGE1, PGD2) vaikutus voimistua myös dipyridamolin tämän vaikutusmekanismin kautta.

Asetyyliisalisyylihappo (ASA) vahvistaa dipyridamolin antiagregatorista vaikutusta. Tämä on osoitettu sekä in vitro että in vivo rekonstruktivisessa valtimokirurgiassa ja aivoverenkierron häiriöissä.

Dipyridamolin ja antikoagulanttien yhdistelmä estää sydämen keinoläppien aiheuttamia tromboembolisia komplikaatioita.

5.2 Farmakokinetiikka

Dipyridamoli imeytyy Persantin tableteista suhteellisen nopeasti oraalisen annon jälkeen;

dipyridamolia esiintyy plasmassa noin 10–15 minuutin aikaviiveellä. Dipyridamolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan kaikilla vahvuuksilla 45–75 minuutissa. Vakaassa tilassa annoksella 75 mg 3 tai 4 kertaa päivässä, huippupitoisuudet ovat 1–2 mikrog/ml ja alimmat pitoisuudet 0,2–0,6 mikrog/ml. Vakaa tila saavutetaan viimeistään 2 päivän kuluessa. Kumulaatiota ei tapahdu toistuvan annostelun jälkeen. Absoluuttinen hyväksikäytettävyys on 40–70 % (AUC-arvojen vertailu per os/iv). Tämä johtuu osittain dipyridamolin epätäydellisestä imeytymisestä ja osittain ensikierron vaikutuksesta. Maksan ensikierron metabolia poistaa annetusta annoksesta noin 30 %.

Dipyridamoli sitoutuu plasman proteiineihin 97–99 prosenttisesti. Kulkeutuminen plasmasta on kolmivaiheinen. Näistä vaiheista yksi on hallitseva ja määrää käytännössä dipyridamolin eliminaation puoliintumisajan ($t_{1/2}$), joka on 30–60 min. Dipyridamoli metaboloituu maksassa glukuronidihappokonjugaation kautta. Plasmassa olevasta lääkeaineesta 75–80 % on muuttumattomana dipyridamolina ja 20–25 % monoglukuronidina. Muita metaboliitteja ovat diglukuronidit, desalkyyli- ja hydroksidipyridamoli. Dipyridamolista noin 95 % erittyy sapen kautta ulosteeseen. Virtsaan siitä erittyy muuttumattomana ja metaboloituneena noin 1–5 %. Iäkkäimmillä (yli 65-vuotiaat) henkilöillä on havaittu 50 % korkeampia pitoisuuksia plasmassa (AUC:na laskettuna) kuin nuorilla (alle 55-vuotiaat) henkilöillä, tablettihoidon aikana. Depottablettihoidon aikana pitoisuudet olivat n. 30% korkeammat iäkkäimmillä. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole havaittu eroja plasman dipyridamolipitoisuudessa, sen sijaan glukuronidien (farmakologisesti inaktiivinen) pitoisuus oli kohonnut. Dipyridamolia suositellaan käyttämään normaalisti kunhan ei ole merkkejä maksan vakavasta toimintahäiriöstä. Dipyridamolin farmakokinetiikka ei muutu munuaisten vajaatoiminnassa, koska munuaisten osuus erityksestä on niin vähäinen. Dipyridamoli ei läpäise veri-aivo-estettä. Istukan läpi dipyridamoli kulkeutuu vain vähäisessä määrin. Äidinmaidosta mitatun dipyridamolin määrä on noin 1/17 sen plasmapitoisuudesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dipyridamolin akuutti toksisuus on alhainen. LD50-arvot iv-annon jälkeen ovat rotalla 150–200 mg/kg ja koirilla 60–200 mg/kg. Oraaliset LD50-arvot ovat hiirillä 12 g/kg, rotilla 6–18 g/kg ja koirilla 300–400 mg/kg. Subkroonisissa tutkimuksissa koirilla (iv 4 viikon ajan ja per os 3 kuukauden ajan) annokset 10 mg/kg iv ja 20 mg/kg per os olivat hyvin siedettyjä. Annoksilla ≥ 40 mg/kg havaittiin munuaistubuluksen leesioita, joihin liittyi albuminuriaa ja seerumin kreatiniiniarvojen kohoamista. Rotilla oraalinen NOAEL-annos (No Observed Adverse Effect Level) subkroonisissa tutkimuksissa oli 100 mg/kg. Suurilla annoksilla, ≥ 500 mg/kg, havaittiin maksatoksisuutta. Kaikki muutokset olivat reversiibeileitä. Kroonisissa tutkimuksissa (12 ja 18 kuukautta) oraalinen NOAEL-arvo oli koirilla 10 mg/kg, rotilla 50 mg/kg ja apinoilla 60 mg/kg. Dipyridamoli ei ollut embryotoksinen eikä teratogeeninen oraalilla annoksilla 125 mg/kg (hiiri), 1000 mg/kg (rotta) ja 40 mg/kg (kani). Hedelmällisyys ei alentunut annoksilla ≤ 1250 mg/kg. NOAEL-arvo peri- ja postnataalikehityksen aikana oli 100 mg/kg. Lukuisat tutkimukset osoittavat, että dipyridamolilla ei ole mutageenisia ominaisuuksia. Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa dipyridamolilla ei havaittu tuumorigeenisia ominaisuuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti, maissitärkkelys, liukeneva maissitärkkelys, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, sakkaroosi 49 mg, talkki, akaasiakumi, makrogoli 6000, valkovaha, karnaubavaha ja väriaine titaaniidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytetään huoneenlämmössä (+15 °C - +25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

100 tabl. muovipurkissa (PP).

6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis)ohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9550

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.1987/15.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.9.2005