

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Persantin 75 mg obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadrži 75 mg dipiridamola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna obložena tableta sadrži 29 mg saharoze i 0,8 mg boje Orange Yellow S (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Okrugla, sjajna, crvena bikonveksna dražeja sa žutom jezgrom, promjera 8,1-8,7 mm i debljine 4,0-4,5 mm

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција tromboembolije u odraslih bolesnika s umjetnim srčanim zaliskom u kombinaciji s oralnim antikoagulansima.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučeno je doziranje između 300-450 mg dnevno, u podijeljenim dozama. Maksimalna dnevna doza je 600 mg.

Pedijatrijska populacija

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece jer postoje samo ograničeni podaci o uporabi Persantina kod djece.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Kapsule je poželjno uzimati u vrijeme obroka. **Kapsule treba progutati cijele bez žvakanja.**

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na dipiridamol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni poremećaji

Među ostalim karakteristikama, dipiridamol djeluje kao vazodilatator. Potreban je oprez kod bolesnika s teškim oštećenjem koronarnih arterija, uključujući nestabilnu anginu i nedavni infarkt miokarda, opstrukciju protoka krvi iz lijevog ventrikla ili hemodinamičku nestabilnost (npr. dekompenzirano zatajenje srca).

Intravensko farmakološko stres testiranje dipiridamolom i drugi agonisti adenozijskih receptora

Klinička iskustva pokazuju da su bolesnici liječeni dipiridamolom oralno, a kod kojih je bilo potrebno provesti farmakološko stres testiranje dipiridamolom intravenski ili drugim agonistima adenozijskih receptora (npr. adenzin, regadenozon) morali prekinuti uzimanje oralnog dipiridamola 24 sata prije intravenske primjene dipiridamola ili 48 sati prije primjene drugog agonista adenozijskih receptora zbog mogućeg povećanog rizika od pojave kardiovaskularnih nuspojava (vidjeti dio 4.5). Unos oralnog dipiridamola 24 sata prije stres testiranja s intravenskim dipiridamolom može narušiti osjetljivost na test.

Mijastenija gravis

Kod bolesnika s mijastenijom gravis, može doći do potrebe za ponovnim prilagođavanjem terapije nakon promjena u doziranju dipiridamola (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji žuči

Prijavljen je mali broj slučajeva kod kojih se pokazalo da je nekonjugirani dipiridamol inkorporiran u žučne kamence u različitom opsegu (do 70% suhe mase kamenaca). Ovi bolesnici su starije dobi, te su imali progresivni kolangitis, a liječeni su dipiridamolom oralno dulji niz godina. Ne postoje dokazi da dipiridamol potiče stvaranje žučnih kamenaca kod ovih bolesnika. Moguće je da je bakterijska deglukuronidacija konjugiranog dipiridamola u žuči mehanizam koji je odgovoran za prisutnost dipiridamola u žučnim kamencima.

Saharoza

Ovaj lijek sadrži saharozu. Jedna obložena tableta sadrži 29 mg saharoze što odgovara 232 mg saharoze po maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi za odrasle. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Orange Yellow S (E110)

Ovaj lijek sadrži pomoćnu tvar *Orange Yellow S* (E110), koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Agonisti adenozijskih receptora (npr. adenzin, regadenozon)

Dipiridamol povećava plazmatske vrijednosti i kardiovaskularni učinak adenzina.

Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze adenzina. Dipiridamol također pojačava kardiovaskularne učinke regadenozona, agonista adenozijskog A_{2A} receptora. Stoga se rizik od kardiovaskularnih nuspojava može povećati ako se primjena dipiridamola ne zaustavi 48 sati prije stres testiranja s intravenskom primjenom agonista adenozijskih receptora (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji utječu na koagulaciju

Kada se dipiridamol primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji utječu na koagulaciju kao što su antikoagulansi i antitrombocitni lijekovi (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu), potrebno je imati u vidu profil sigurnosti za ove lijekove. Dodatak dipiridamola acetilsalicilatnoj kiselini ne povećava incidenciju krvarenja. Kada se dipiridamol primjenjuje istodobno s varfarinom, krvarenje nije učestalije ili teže od onoga kada se varfarin primjenjuje zasebno.

Lijekovi za smanjenje krvnog tlaka

Dipiridamol može pojačati hipotenzivni učinak lijekova koji smanjuju krvni tlak.

Inhibitori kolinesteraze

Dipiridamol može imati suprotni učinak na antikolinesterazni učinak inhibitora kolinesteraze, te na taj način potencijalno pogoršati mijasteniju gravis (vidjeti dio 4.4.).

Teofilin i drugi ksantini

Učinak dipiridamola se može smanjiti u prisustvu ksantina, što se mora uzeti u obzir prilikom primjene i.v. teofilina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o sigurnosti primjene Persantina u trudnoći. Neklinička ispitivanja nisu pokazala povećani rizik (vidjeti dio 5.3). Lijek pokazuje vrlo nizak prolaz kroz posteljicu. Ipak, lijek se ne smije primjenjivati u trudnoći, osobito u prva tri mjeseca, osim ako je očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika za fetus.

Dojenje

Budući da neklinički podaci pokazuju da se dipiridamol može izlučiti u majčino mlijeko, Persantin se smije primjenjivati tijekom dojenja samo ako to liječnik smatra neophodnim (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o učinku Persantina na plodnost ljudi. Neklinička ispitivanja s dipiridamolom nisu pokazala direktne ili indirektne štetne učinke s obzirom na indeks plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je upozoriti bolesnike da mogu imati nuspojave poput omaglice tijekom liječenja Persantinom. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ako bolesnik ima omaglicu, potrebno je izbjegavati rizične aktivnosti kao što su upravljanje vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom primjene lijeka Persantin u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškim ispitivanjima.

Najčešće nuspojave su mučnina i glavobolja. Ovi simptomi obično nestaju tijekom duljeg liječenja.

Prijavljene nuspojave prikazane su u nastavku prema organskim sustavima. Učestalost je definirana prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav (prema MedDRA-i) Nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nije poznato Trombocitopenija*

Poremećaji imunološkog sustava

Nije poznato Preosjetljivost*, angioedem*

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često Glavobolja, omaglica

Srčani poremećaji

Često	Angina pektoris
Nije poznato	Tahikardija*

Krvožilni poremećaji

Nije poznato	Hipotenzija, navale vrućine
--------------	-----------------------------

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Nije poznato	Bronhospazam*
--------------	---------------

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često	Proljev, mučnina
Često	Povraćanje

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često	Osip
Nije poznato	Urtikarija*

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često	Mialgija
-------	----------

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Nije poznato	Postproceduralno krvarenje*, operativno krvarenje*
--------------	--

*Ova nuspojava primijećena je tijekom postmarketinškog praćenja lijeka. S 95% intervalom pouzdanosti kategorija učestalosti nije veća od manje često (3/1654), ali može biti manja. Precizno određivanje učestalosti nije moguće, budući da nuspojava nije zabilježena u bazi kliničkih ispitivanja koja sadrži podatke dobivene na 1654 bolesnika.

Pokazalo se da je dipiridamol inkorporiran u žučne kamence (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Zbog malog broja zabilježenih podataka, iskustva s predoziranjem dipiridamolom su ograničena. Mogu se očekivati simptomi kao što su osjećaj topline, crvenilo, znojenje, uznemirenost, osjećaj slabosti, omaglica i anginozne tegobe. Zabilježeni su pad krvnog tlaka i tahikardija.

Liječenje

Preporučuje se simptomatska terapija. Potrebno je uzeti u obzir postupak dekontaminacije želuca. Primjena derivata ksantina (npr. aminofilin) može oslabiti hemodinamske učinke predoziranja dipiridamolom. Zbog široke distribucije u tkiva i eliminacije uglavnom putem jetre, dipiridamol nije dostupan za ostale postupke pojačanog uklanjanja iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, Inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina)
ATK oznaka: B01AC07

Dipiridamol inhibira prijenos adenzina u eritrocite, trombocite i endotelne stanice *in vitro* i *in vivo*;

inhibicija iznosi maksimalno 80% te se pojavljuje ovisno o dozi pri terapijskim koncentracijama (0,5 - 2 µg/ml).

Stoga postoji povećana koncentracija lokalnog adenoзина koja djeluje na trombocitne A₂-receptore, stimulirajući trombocitnu adenilat ciklazu, na taj način povećavajući razinu cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) vrijednosti u trombocitima. Prema tome, zaustavlja se agregacija trombocita kao reakcija na razne poticajne faktore, kao što su trombocitni aktivirajući faktor (*eng.* platelet activating factor-PAF), kolagen i adenzin difosfat (ADP). Smanjena agregacija trombocita smanjuje njihovu potrošnju prema normalnim vrijednostima. Nadalje, adenzin ima vazodilatatorni učinak i to je jedan od mehanizama pomoću kojeg dipiridamol stvara vazodilaciju.

Dipiridamol inhibira fosfodiesterazu (PDE) u raznim tkivima. Dok je inhibicija cAMP-PDE slaba, terapijske vrijednosti zaustavljaju ciklički gvanozin-monofosfat-PDE (cGMP-PDE), na taj način dovodeći do povećanja cGMP-a kojeg stvara EDRF (relaksirajući faktor deriviran iz endotela, identificiran kao dušikov oksid (NO)).

Dipiridamol također stimulira biosintezu i oslobađanje prostaciklina iz endotela.

Dipiridamol reducira trombogenost subendotelijalnih struktura povećavajući koncentraciju zaštitnog medijatora 13-HODE (13-hidroksioktadekadijenska kiselina).

5.2. Farmakokinetička svojstva

(Većina farmakokinetičkih podataka odnosi se na zdrave dobrovoljce).

Dipiridamol pokazuje linearnost u doziranju za sve doze primjenjivane u liječenju.

Apsorpcija

Nakon primjene obloženih tableta dolazi do perioda odgode od 10-15 minuta što se povezuje s dezintegracijom tablete i pražnjenjem želuca. Zatim se lijek brzo apsorbira i maksimalne koncentracije u plazmi se postižu nakon 1 sat. Srednje geometrijske vršne koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže sa 75 mg primijenjenima tri puta dnevno bile su 1,86 µg/ml (1,23 - 3,27 µg/ml), a najniže koncentracije su bile 0,13 µg/ml (0,06 - 0,26 µg/ml). Sa 75 mg primijenjenima četiri puta dnevno odgovarajuće vršne koncentracije bile su 1,54 µg/ml (0,975-2,17 µg/ml), a najniže koncentracije su bile 0,269 µg/ml (0,168 - 0,547 µg/ml). Sa 100 mg primijenjenima četiri puta dnevno odgovarajuće vršne koncentracije u plazmi bile su 2,36 µg/ml (1,13 - 3,81 µg/ml), a najniže koncentracije su bile 0,432 µg/ml (0,186 - 1,38 µg/ml). Linearnost doze dipiridamola nakon jednokratnog doziranja pokazana je u rasponu između 25 i 150 mg.

Farmakokinetičke procjene kao i eksperimentalni rezultati u stanju dinamičke ravnoteže pokazuju da su režimi doziranja tri puta dnevno i četiri puta dnevno pogodni. Liječenje obloženim tabletama dipiridamola pri stanju dinamičke ravnoteže omogućuje apsolutnu bioraspoloživost od oko 60% i relativnu bioraspoloživost od oko 95% u usporedbi s peroralno primijenjenom otopinom. Ovo je djelomično zbog učinka prvog prolaza kroz jetru kojim se uklanja oko 1/3 uzete doze, a djelomično zbog nepotpune apsorpcije.

Distribucija

Prividni volumen distribucije središnjeg dijela (V_c) je oko 5 l (slično volumenu plazme). Prividni volumen distribucije pri stanju dinamičke ravnoteže je oko 100 l, uz distribuciju u razne dijelove. Ukupni klirens je oko 250 ml/min, a prosječno poluvrijeme je oko 8 sati (što je rezultat intrinzičkog MRT od oko 6,4 h i prosječnog vremena apsorpcije od 1,4 h).

Zahvaljujući svojoj visokoj lipofilnosti, log P 3,92 (n-oktanol/0,1n, NaOH), dipiridamol se distribuira u mnoge organe.

Neklinička ispitivanja pokazuju da se dipiridamol distribuira uglavnom u jetru, zatim u pluća, bubrege, slezenu i srce.

Lijek ne prolazi krvno-moždanu barijeru u značajnoj mjeri. Vezanje dipiridamola za proteine je oko 97-99%, prvenstveno se veže za alfa 1-kiselu glikoprotein i albumin.

Biotransformacija

Metabolizam dipiridamola događa se u jetri. Dipiridamol se metabolizira konjugacijom s glukuronskom kiselinom te uglavnom stvara monoglukuronid i samo male količine diglukuronida. U plazmi je oko 80% od ukupne količine ishodišna tvar, 20% ukupne količine je monoglukuronid s peroralnom primjenom.

Eliminacija

Dominantni poluvijek koji varira između 2,2 i 3 sata izračunat je nakon primjene Persantina. Primijećen je produljeni terminalni poluvijek eliminacije od oko 15 sati. Ova terminalna faza eliminacije je relativno manjeg značaja s obzirom da predstavlja manji udjel ukupnog AUC-a, što dokazuje činjenica da se stanje dinamičke ravnoteže postiže u roku 2 dana uz režim i trokratnog i četverokratnog dnevnog doziranja. Nema značajne akumulacije lijeka uz ponavljana doziranja. Izlučivanje ishodišne tvari putem bubrega je zanemarivo (<0,5%). Izlučivanje metabolita glukuronida putem urina je malo (5%), metaboliti se uglavnom (oko 95%) izlučuju putem žuči u stolicu, s određenim podacima o entero-hepatičkom ponovnom prolazu. Ukupni klirens je oko 250 ml/min, a prosječno rezidentno vrijeme (MRT) je oko 8 sati (što je rezultat intrinzičnog MRT-a od oko 6,4 sata i prosječnog vremena apsorpcije od 1,4 sata).

Kinetika kod starijih osoba

Koncentracije u plazmi (određene kao AUC) kod starijih osoba (>65 godina) bile su oko 50% više pri primjeni tableta i oko 30% više pri unosu Persantin 200 mg, modificiranih kapsula s produljenim djelovanjem, nego kod mlađih (<55 godina) osoba. Razlika je uzrokovana uglavnom smanjenim klirensom; apsorpcija je bila jednaka. Slično povećanje plazmatskih koncentracija kod starijih bolesnika primijećeno je u studiji ESPS2.

Kinetika kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

Bolesnici s jetrenom insuficijencijom ne pokazuju promjene u plazmatskim koncentracijama dipiridamola, već porast u (farmakodinamički neaktivnim) glukuronidima. Preporučuje se doziranje dipiridamola bez ograničenja, sve dok ne postoje klinički dokazi za oštećenje jetre.

Kinetika kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

S obzirom da je izlučivanje putem bubrega vrlo nisko (5%), ne mogu se očekivati promjene u farmakokinetici u slučajevima bubrežne insuficijencije. U ispitivanju ESPS2, kod bolesnika s klirensom kreatinina od oko 15 ml/min do >100 ml/min, nisu primijećene promjene u farmakokinetici dipiridamola ili njegovog glukuronidnog metabolita uz podatke prilagođene razlici u godinama.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih studija akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponovljenim dozama, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

U studijama reproduktivne toksičnosti na štakorima, povećana perinatalna smrtnost i smanjena tjelesna težina u razvoju kod potomaka primijećeni su pri dozama koje su 19 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude. Procijenjeno je da se približno 0,032% od ukupne doze dipiridamola od 25 mg izlučuje u majčino mlijeko ženki kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni;
kukuruzni škrob, sušeni;
modificirani škrob (kukuruzni škrob, oksidirani);

silicijev dioksid;
magnezijev stearat;
saharoza;
talk;
arapska guma;
titanijev dioksid (E 171);
makrogol 6000;
karnauba vosak;
pčelinji vosak, bijeli;
žuta boja Orange Yellow S (85 posto) (E110);
pročišćena voda;
etanol, bezvodni

6.2. Inkompatibilnosti

Ne postoje.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

60 obloženih tableta u PVC/PVDC blisteru, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glenwood GmbH
Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastr. 17
81925 München
Njemačka
info@glenwood.de

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-333318826

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.02.1995.
Datum posljednje obnove: 25.07.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14. veljaće 2023.