



10. september 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Dipyridamol "Actavis", hårde depotkapsler 200 mg

0. D.SP.NR.
29553

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Dipyridamol "Actavis"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver depotkapsel indeholder dipyridamol 200 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Hårde depotkapsler

Hårde gelatinekapsler, 23,5 mm, med uigennemsigtig, rødbrun (orange) krop og hætte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sekundær forebyggelse af iskæmisk apopleksi og transitorisk iskæmisk anfald enten alene eller i kombination med acetylsalicylsyre.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis er én kapsel to gange daglig, sædvanligvis én om morgenen og én om aftenen, som kan tages med eller uden føde.

Pædiatrisk population

Dipyridamol "Actavis" anbefales ikke til børn, da dipyridamols sikkerhed og virkning hos børn endnu ikke er fastlagt.

Administration

Til oral anvendelse.

Kapslerne skal synkes hele og må ikke tygges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dipyridamol virker blandt andet som en potent vasodilatator. Det skal derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med svær koronararteriesygdom inklusive ustabil angina og/eller nyligt myokardieinfarkt, obstruktion i venstre ventrikels udløbsdel eller hæmodynamisk ustabilitet (f.eks. dekomenseret hjertesvigt).

Patienter der bliver behandlet med faste orale doser af Dipyridamol "Actavis" bør ikke få yderligere intravenøs dipyridamol. Klinisk erfaring tyder på, at patienter, der bliver behandlet med oral dipyridamol, og som samtidig har brug for farmakologisk stresstest med intravenøs dipyridamol, bør have lægemidler der indeholder oral dipyridamol seponeret i 24 timer inden stresstest.

Hos patienter med myasthenia gravis kan det være nødvendigt at justere behandlingen efter ændringer i dipyridamoldoseringen (se pkt. 4.5).

Der er rapporteret om få tilfælde, hvor varierende mængder af ukonjugeret dipyridamol var indeholdt i galdesten (op til 70 % af stenens tørvægt). Alle disse patienter var ældre med tegn på ascenderende cholangitis, og havde været i oral dipyridamolbehandling i flere år. Der er ingen evidens for, at dipyridamol var den initierende faktor for dannelsen af galdesten hos disse patienter. Det er muligt, at forekomsten af dipyridamol i galdesten, skyldes en mekanisme med bakteriel deglucuronidering af konjugeret dipyridamol i galden.

Dipyridamol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med koagulationsforstyrrelser.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Dipyridamol øger indholdet af adenosin i plasma og adenosins kardiovaskulære virkninger. Det skal overvejes at justere dosis af adenosin, hvis anvendelse sammen med dipyridamol er uundgåeligt.

Der er tegn på additiv påvirkningerne fra acetylsalicylsyre og dipyridamol på trombocytters adfærd er additiv.

Når dipyridamol anvendes i kombination med andre stoffer der påvirker koagulationen som f.eks. antikoagulantia eller trombocythæmmere, skal der tages højde for sikkerhedsprofilen for disse præparater. Tilføjelse af dipyridamol til acetylsalicylsyre øger ikke forekomsten af blødningshændelser. Når dipyridamol blev administreret samtidig med warfarin, optrådte blødning ikke med større hyppighed eller sværhedsgrad, end når warfarin blev administreret alene.

Dipyridamol kan øge den hypotensive virkning af blodtryksænkende lægemidler og kan modvirke anticholinesterase-effekten af cholinesterasehæmmere, hvilket potentielt kan forværre myasthenia gravis.

Xanthiner kan nedsætte virkningen af dipyridamol. Der skal især tages højde for dette ved intravenøs administration af theophyllin (se pkt. 4.9).

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke udført studier af på fertiliteten hos mennesker med Dipyridamol "Actavis". Ikke-kliniske forsøg med dipyridamol viste ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til fertiliteten.

Graviditet

Der er ingen eller begrænset erfaring med brug af dipyridamol hos gravide kvinder. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet. Som en sikkerhedsforanstaltning foretrækkes det at undgå brug af Dipyridamol "Actavis" under graviditet

Amning

Dipyridamol udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. En beslutning om at afbryde amning eller afbryde/undgå behandling med Dipyridamol "Actavis" bør foretages, idet fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandling for kvinden bør tages i betragtning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke udført undersøgelser af virkningen på evnen til at køre bil eller arbejde med maskiner.

Dog skal patienterne informeres om, at de kan opleve bivirkninger, såsom svimmelhed under behandling med Dipyridamol "Actavis". Hvis patienter oplever svimmelhed bør de undgå opgaver som kan være farlige, som for eksempel at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger ved terapeutiske doser er normalt milde og forbigående.

Følgende bivirkninger er rapporteret, hyppigheden er tildelt baseret på et klinisk forsøg (ESPS-2) hvor 1654 patienter udelukkende fik dipyridamol.

Følgende hyppighedskonvention er anvendt: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

Blod og lymfesystem

Thrombocytopeni*	ikke kendt
------------------	------------

Immunsystemet

Overfølsomhed*	ikke kendt
----------------	------------

Angioødem*	ikke kendt
------------	------------

Nervesystemet

Hovedpine	meget almindelig
Svimmelhed	meget almindelig

Hjerte

Angina pectoris	almindelig
Takykardi*	ikke kendt

Vaskulære sygdomme

Hypotension*	ikke kendt
Hedetur*	ikke kendt

Luftveje, thorax og mediastinum

Bronkospasme*	ikke kendt
---------------	------------

Mave-tarm-kanalen

Diarré	meget almindelig
Kvalme	meget almindelig
Opkastning	almindelig

Hud og subkutane væv

Udslæt	almindelig
Urticaria*	ikke kendt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Myalgi	almindelig
--------	------------

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Blødning efter indgreb*	ikke kendt
Blødning under kirurgi*	ikke kendt

*Denne bivirkning er set efter markedsføring.

Der er fundet dipyridamol i galdesten (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

På grund af det lave antal observationer er erfaringen med overdosering af dipyridamol begrænset. Der kan forventes symptomer såsom varmekølehed, rødme, øget svedtendens, øget puls, rastløshed, svaghedsfølelse, svimmelhed, blodtryksfald og angina-ubehag.

Behandling

Symptomatisk behandling anbefales. Administration af xanthinderivater (f.eks. aminophyllin) kan reversere de hæmodynamiske virkninger ved dipyridamoloverdosering. EKG-overvågning anbefales ved en situation som denne. På grund af dipyridamols udtalte distribution til vævene og den overvejende hepatiske elimination, er det usandsynligt, at dipyridamol kan fjernes ved hjælp af eliminationsforstærkende procedurer.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: B 01 AC 07. Trombocyttaggregationshæmmere eksklusive heparin.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Dipyridamol hæmmer optagelsen af adenosin i erythrocytter, trombocytter og endotelcellerne *in vitro* og *in vivo*. Hæmningen udgør 80%, når den er maksimal, og sker dosisafhængigt ved terapeutiske koncentrationer (0.5-2 µg/ml). Som en konsekvens er der en øget koncentration af adenosin lokalt, der virker på trombocytens A₂-receptor, hvilket stimulerer trombocyt adenylatcyklase, hvorved trombocyt cAMP niveauet stiger. Dette fører til hæmning af trombocyttaggregation som respons til diverse stimuli som f.eks. PAF, kollagen og ADP. Nedsat trombocyttaggregation nedsætter trombocytkonsumering mod normale niveauer. Derudover har adenosin en vasodilatorisk effekt og dette er en af mekanismerne hvorved dipyridamol medfører vasodilation.

Dipyridamol hæmmer phosphodiesterase (PDE) i diverse væv. Mens hæmningen af cAMP-PDE er svag, hæmmer terapeutiske niveauer cGMP-PDE, hvorved stigningen i cGMP der forårsages af EDRF forstærkes (endothelium-derived relaxing factor, identificeret som NO).

Dipyridamol stimulerer også biosyntesen og frigivelsen af prostacyclin fra endoteliet.

Dipyridamol reducerer thrombogeniciteten af subendotele strukturer ved at øge koncentrationen af den beskyttende mediator 13-HODE (13-hydroxyoctadecadienic acid).

Klinisk effekt og sikkerhed

I ESPPS-2 (European Stroke Prevention Study 2) blev fastdosis kombinationen af acetylsalicylsyre (ASA) og depotformuleringen af dipyridamol (ERDP) sammenlignet med

ASA alene eller ERDP alene. I alle grupperne blev behandlingen givet 2 gange daglig, og der blev fulgt op på i alt 6602 patienter med slagtilfælde eller tidligere TIA i 24 måneder. Risiko for slagtilfælde sammenlignet med placebo var nedsat med 18 % med ASA alene; 16 % med ERDP alene og 37 % kombinationsbehandlingen. Risikoreduktion for kombinationen til forebyggelse af TIA var 36 % sammenlignet med placebo.

Resultater fra ESPRIT-forsøget understøtter resultaterne fra ESPS-2-forsøget. I ESPRIT var den primære endepunktshændelse de samlede dødsfald fra alle vaskulære hændelser, ikke-fatale slagtilfælde, ikke-fatale myokardieinfarkt eller svære blødningskomplikationer, uanset hvilken der forekom først. Primære endepunktshændelser steg med 13 % hos patienter der fik ASA og ERDP og 16 % ved ASA alene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Maksimal plasmakoncentration ses 2-3 timer efter administration. Ved steady-state ses en gennemsnitlig maksimal koncentration på 1,98 µg/ml og minimal koncentration på 0,53 µg/ml efter en daglig dosis på 400 mg (2x200 mg). Fødeindtagelse påvirker ikke i klinisk relevant grad farmakokinetikken af dipyridamol 200 mg depotkapsler. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 70 %. Dosislinearitet for dipyridamol blev vist ved administration af depotkapsler 150 mg og 200 mg oralt to gange daglig. Ved eksponering opnås steady-state indenfor 2-3 dage ved fortsat dosering.

Distribution

Fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) er cirka 100 l. Dipyridamols proteinbindingsgrad er omkring 97-99 % og det er primært bundet til α_1 -syre glycoprotein og albumin.

Dipyridamol distribueres til mange organer på grund af dets høje lipofilitet.

Ikke-kliniske forsøg tyder på, at dipyridamol ikke passerer blod-hjerne-barrieren i signifikant grad og viser meget lav passage via placenta.

Biotransformation

Dipyridamol metaboliseres i leveren. Dipyridamol metaboliseres via konjugering til glucuronidsyre, primært for at danne monoglucuronid og kun i lav grad diglucuronider. I plasma findes omkring 80 % af den totale mængde som det primære produkt, medens 20 % findes som monoglucuronid efter oral administration.

Elimination

Den dominerende halveringstid er udregnet i et interval fra 2,2 til 3 timer efter administration af dipyridamol. Der ses en terminal elimineringshalveringstid på cirka 15 timer. Denne terminale elimineringsfase er relativt set af mindre betydning, da den repræsenterer en lille del af total AUC. Den renale udskillelse af det primære produkt er ubetydelig (< 0,5 %). Urinudskillelse af glucuronidmetabolitter er lav (5 %), metabolitterne udskilles primært (95 %) via galden med fæces, tilsyneladende med enterohepatisk recirkulation. Den totale clearance er ca. 250 ml/min.

Ældre personer

Plasmakoncentrationer (bestemt ved AUC) hos ældre personer (> 65 år) var cirka 30 % højere ved intagelse af dipyridamol 200 mg depotkapsler end hos yngre (<55 år) personer. Forskellen skyldes fortrinsvis nedsat clearance; absorption virker til at være mere ens.

Nedsat leverfunktion

Der ses ingen ændringer i dipyridamols plasmakoncentration hos patienter med nedsat leverfunktion, men en stigning i glucuronider (farmakologisk inaktive). Det anbefales at dosere dipyridamol uden forbehold, så længe der ikke er klinisk evidens for leversvigt.

Nedsat nyrefunktion

Da den renale udskillelse er meget lav (5 %), forventes der ingen ændringer i farmakokinetikken i tilfælde af nedsat nyrefunktion. Der sås ingen farmakokinetiske ændringer for dipyridamol eller glucuronid-metabolitter hos patienter med kreatinin-clearance fra 15 ml/min til > 100 ml/min, forudsat at resultaterne blev korrigeret for aldersforskelle.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ingen prækliniske data, der anses som relevante for den kliniske sikkerhed, udover data, der er anført i andre afsnit i produktresuméet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

Vinsyre

Hypromellose

Talcum

Hydroxypropylcellulose

Methacrylsyre-methylmethacrylate copolymer (1:2)

Triethylcitrat

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

36 måneder.

Efter første åbning: 100 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i originalpakning for at beskytte mod fugt.

Hold beholderen tæt tillukket.

- 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**
HDPE-beholder med PP-låg med integreret tørremiddel.

Pakningsstørrelser

30 og 60 stk. samt multipakning med 100 (2×50) stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

- 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**
Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

Repræsentant

Teva Denmark A/S
Vandtårnsvej 83A
2860 Søborg

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
55212

- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
9. november 2016

- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
10. september 2018