

8. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dipyridamol ”Nordic Prime”, hårde depotkapsler (Nordic Prime)**

**0. D.SP.NR.**

 28999

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dipyridamol ”Nordic Prime”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver depotkapsel indeholder dipyridamol 200 mg.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Hårde depotkapsler (Nordic Prime)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Sekundær profylakse af iskæmisk apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi eller iskæmisk apopleksi.

 Dipyridamol ”Nordic Prime” anvendes som monoterapi eller i kombination med acetylsalicylsyre.

 Dipyridamol ”Nordic Prime” er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Voksne

Den anbefalede dosis er 1 kapsel to gange daglig, sædvanligvis en om morgenen og en om aftenen.

Kapslerne kan tages i forbindelse med eller uafhængigt af måltider. Kapslerne skal synkes hele og må ikke tygges.

Pædiatrisk population

Dipyridamol ”Nordic Prime” bør ikke anvendes til børn, da der ikke foreligger tilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og virkning.

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Patienter med nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Alternativ dosering i tilfælde af utålelig hovedpine

I tilfælde af utålelig hovedpine i starten af behandlingen kan der forsøgsvis doseres 1 kapsel ved sengetid og en lav dosis af acetylsalicylsyre om morgenen.

Da der er utilstrækkelige effektdata vedrørende denne alternative dosering, og da hovedpine som regel forsvinder ved regelmæssig dosering, skal patienten hurtigt (inden for en uge) vende tilbage til den normale dosering.

 **Administration**

 Til oral anvendelse.

**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 er en potent vasodilatator. Dipyridamol skal derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med svær koronararteriesygdom (inklusive ustabil angina og nyligt myokardieinfarkt), obstruktion i venstre ventrikels udløbsdel eller hæmodynamisk ustabilitet (f.eks. dekompenseret hjertesvigt).

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

 Hos ældre patienter er der i nogle få tilfælde set varierende mængder af dipyridamol i galdesten (op til 70 % af stenens vægt) med tegn på ascenderende cholangitis, som har været i oral dipyridamolbehandling i adskillige år. Der er ingen evidens for, at dipyridamol er den initierende faktor for disse galdesten. Det er muligt, at forekomsten af dipyridamol i galdesten skyldes bakteriel deglucuronidering af konjugeret dipyridamol i galden.

 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 indeholdende oral dipyridamol seponeret i 24 timer inden stresstest. Hvis dette ikke overholdes vil følsomheden af stresstesten blive påvirket.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Adenosin

Dipyridamol øger indholdet af adenosin i plasma og adenosins kardiovaskulære virkninger.

Det skal overvejes at justere dosis af adenosin.

Antihypertensiva

Dipyridamol kan øge den hypotensive virkning af blodtrykssænkende længemidler.

Cholinesterasehæmmere

Dipyridamol kan hæmme virkningen af cholinesterasehæmmere, hvilket kan medføre en forværring af myasthenia gravis.

Antikoagulantia og trombocythæmmere

Når dipyridamol anvendes i kombination med antikoagulantia eller trombocythæmmere, skal der tages højde for oplysninger om intolerans og risici vedrørende disse præparater. Tilføjelse af dipyridamol til acetylsalicylsyre øger ikke forekomsten af blødningshændelser men forstærker sådanne hændelser. Når dipyridamol blev administreret samtidig med warfarin, optrådte blødning ikke med større hyppighed eller sværhedsgrad, end når warfarin blev administreret alene.

Theophyllin og andre xanthiner

Xanthiner kan nedsætte virkningen af dipyridamol. Der skal især tages højde for dette ved intravenøs administration af theophyllin.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

 Der er ikke udført studier af dipyridamols effekt på fertiliteten hos mennesker. Prækliniske forsøg med dipyridamol viste ingen uønskede virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

 Graviditet

 Dipyridamol ”Nordic Prime” må kun administreres på tvingende indikation. Der er utilstrækkelig erfaring med brug af dipyridamol under graviditet. Prækliniske forsøg har ikke vist nogen risiko (se pkt. 5.3). Dyreforsøg har ikke påvist nogen risiko for fosterskader. Ikke desto mindre bør der ikke anvendes lægemidler under graviditeten, særligt i det første trimester af graviditeten, medmindre den forventede gavnlige effekt opvejer den mulige risiko for fostret.

Amning

 Dipyridamol må kun anvendes på tvingende indikation i ammeperioden. Dipyridamol udskilles i human mælk.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Dipyridamol ”Nordic Prime” kan på grund af bivirkninger, såsom hovedpine, svimmelhed, kvalme og opkastning, påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

**4.8 Bivirkninger**

 De mest almindelige bivirkninger er kvalme og hovedpine. Disse bivirkninger indtræder oftest hurtigt efter indledning af behandlingen og kan forsvinde ved fortsat behandling. Det må forventes, at 6 % af de behandlede patienter får bivirkninger.

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem**Ikke kendt\* | Thrombocytopeni. |
| **Immunsystemet** Ikke kendt\* | Overfølsomhedsreaktioner, angioødem. |
| **Nervesystemet** Meget almindelig (≥ 1/10) | Hovedpine, svimmelhed. |
| **Hjerte**Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)Ikke kendt\* | Angina pectoris.Takykardi. |
| **Vaskulære sygdomme**Ikke kendt\* | Hypotension, hedeture. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**Ikke kendt\*  | Bronkospasme. |
| **Mave-tarm-kanalen**Meget almindelig (≥ 1/10)Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10) | Kvalme, diarré.Opkastning. |
| **Hud og subkutane væv**Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)Ikke kendt  | Udslæt.Urticaria. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10) | Myalgi. |
| **Kirurgiske og medicinske procedurer**Ikke kendt\* | Øget blødning under eller efter kirurgi. |

 \* Denne bivirkning er set efter markedsføringen. Der er 95 % sandsynlighed for, at hyppigheden ikke overstiger "ikke almindelig", og den kan være lavere. Det er ikke muligt at fastsætte den præcise hyppighed, da denne bivirkning ikke blev set i en klinisk forsøgsdatabase med 1654 patienter.

 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 På grund af det lave antal observationer er erfaringen med overdosering af dipyridamol begrænset.

Toksicitet

Toksiciteten er sandsynligvis lav. 37,5 mg hos 2-årige forårsagede mild intoksikation, medens 75-150 mg hos 1-3-årige efter administration af kul ikke forårsagede nogen symptomer. 1 g som en enkeltdosis og 2,8 g pr. 24 timer hos voksne forårsagede ingen udtalte symptomer. Dog medførte 1,75 g hos voksne svær intoksikation, og 5 g hos voksne kan fremme hjerteanfald.

Symptomer

Symptomer såsom varmefornemmelse, rødme, øget svedtendens, uro, svaghed, svimmelhed og hovedpine. Øget puls og fald i blodtrykket kan også forekomme. Takypnø, takykardi, angina pectoris, koma, bronkospasme, respirationsdepression, gastrointestinale gener, forlænget blødningstid og gulfarvning af huden.

Behandling

Om nødvendigt anbefales symptomatisk behandling.

Ventrikeltømning skal overvejes

Administration af xanthinderivater (f.eks. aminophyllin) kan reversere de hæmodynamiske virkninger af dipyridamoloverdosering.

På grund af dipyridamols udtalte distribution til vævene og dets 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. Trombocytaggregationshæmmere eksklusive heparin.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Dipyridamols virker primært ved at øge niveauet af adenosin, der er en potent vasodilatator, via hæmning af optagelsen heraf i trombocytterne, de røde blodlegemer og endotelcellerne i karvæggen. Dette resulterer via flere trin i en hæmning af trombocytaktiveringen på grund af reducerede calciumkoncentrationer.

 Dipyridamol reducerer nedbrydningen af ATP til ADP og hæmmer derved den ADP-medierede trombocytaggregation. Samtidig øges og stabiliseres det intracellulære niveau af nitrogenoxid i cellerne.

 Dipyridamol stimulerer også frigivelsen af prostacyklin fra karvæggen. Derved hæmmes trombocytaggregationen og trombedannelsen.

 Kliniske forsøg

 ESPS-2-forsøget viste, at Asasantin Retard to gange daglig reducerede risikoen for iskæmisk apopleksi med 23,1 % i forhold til acetylsalicylsyre (ASA) 25 mg to gange daglig, med 24,7 % i forhold til Persantin Retard to gange daglig, og med 37 % i forhold til placebo. Asasantin Retard er et kombinationspræparat, der svarer til Persantin Retard tilsat 25 mg acetylsalicylsyre.

 Resultatet fra ESPS-2-forsøget understøttes af resultaterne fra ESPRIT-forsøget, hvor der var et kombineret kardiovaskulært endepunkt, som udover slagtilfælde og død også inkluderede myokardieinfarkt og svær blødning. I dette forsøg blev der set en risikoreduktion på 20 % med kombinationsbehandling med dipyridamol 400 mg og ASA 30-325 mg i forhold til behandling med ASA alene.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Den absolutte biotilgængelighed er ca. 70 %.

De maksimale plasmakoncentrationer nås 2-3 timer efter administration. I steady-state med en daglig dosis på 40 mg (2 x 200 mg) ses der en gennemsnitlige maksimal koncentration på 1,98 mikrogram/ml og en minimal koncentration på 0,53 mikrogram/ml.

Fødeindtagelse påvirker ikke i klinisk relevant grad farmakokinetikken af dipyridamol depotkapsler.

Distribution

Dipyridamol har høj lipofilicitet og fordeles derfor til mange organer.

Det tilsyneladende fordelingsvolumen i det centrale kompartment Vc er ca. 5 l. Det tilsyneladende fordelingsvolumen i steady-state er ca. 100 l, hvilket afspejler fordeling til andre kompartments.

Dipyridamol passerer ikke blod-hjerne-barrieren i signifikant grad.

Dipyridamol har meget lav passage via placenta.

Dipyridamol har en proteinbindingsgrad på 97-99 %. Det bindes primært til alfa-1-glykoprotein og albumin.

Metabolisme

Dipyridamol metaboliseres via 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. Dipyridamolglucuroniders farmakodynamiske aktivitet er signifikant lavere end dipyridamols.

Elimination

Den dominerende halveringstid efter oral administration er ca. 40 minutter.

Den renale udskillelse af dipyridamol er ubetydelig (< 0,5 %), og den renale udskillelse af glucuronidmetabolitter er lav (5 %). Glucuroniderne udskilles primært (95 %) via galden med fæces, tilsyneladende med enterohepatisk recirkulation.

Den totale clearance er ca. 250 ml/min.

Der er set en forlænget terminal halveringstid på ca. 13 timer. Denne eliminationsfase er af mindre betydning, idet den repræsenterer en lille andel af det totale AUC. Steady-state opnås i løbet af 2 dage ved dosering to gange daglig. Der er ikke set signifikant akkumulation af lægemidlet efter gentagen dosering.

Kinetik hos ældre patienter

Plasmakoncentrationerne efter behandling med Asasantin Retard (svarende til Persantin Retard plus 25 mg acetylsalicylsyre) er 30 % højere hos ældre patienter (> 65 år) end hos unge patienter (< 55 år). Forskellen i plasmakoncentrationerne skyldes primært reduceret udskillelse. Der er ingen tilsyneladende forskel i absorptionen.

Kinetik hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion

Da den renale udskillelse er meget lav (5 %), forventes der ingen ændringer i farmakokinetikken hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion. I ESPS-2 blev der ikke set farmakokinetiske ændringer vedrørende dipyridamol og glucuronidmetabolitter hos patienter med kreatininclearance fra 15 ml/min. til > 100 ml/min., når resultaterne blev korrigeret for aldersforskelle.

Kinetik hos ældre patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter med nedsat leverfunktion blev der ikke set nogen ændringer i plasmakoncentrationerne af dipyridamol men en øget koncentration af (farmakologisk inaktive) glucunorider.

Det anbefales at dosere dipyridamol uden restriktioner, så længe der ikke er tegn på leversvigt.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Dipyridamol har meget lav akut toksicitet. Toksiciteten efter intravenøs administration hos hunde og rotter er markant højere, hvilket tyder på ringe absorption efter oral administration af høje doser. Dødsårsagen blev anset for at være kardiovaskulært svigt.

 I studier af toksicitet efter gentagne doser var dipyridamol veltolereret hos alle de undersøgte dyrearter. NOEL efter oral administration var 10 mg/kg/dag hos hunde, 50 mg/kg/dag hos rotter og 60 mg/kg/dag hos bavianer. Hos rotter medførte doser på op til 600 mg/kg ikke alvorlige toksiske virkninger efter 18 måneders daglig administration. I forsøgene med bavianer blev den toksiske dosis ikke nået.

 I forsøg med hunde blev der set dosisafhængige toksiske virkninger på hjertet, blodkarrene og nyrerne efter doser på 20 mg/kg/dag og derover. Disse ændringer er blevet beskrevet ved brug af fosfodiesterasehæmmere og vasodilatatorer og vurderes at afspejle en særlig følsomhed hos hunde. Der forventes ikke lignende virkninger hos mennesker. Den renale toksicitet menes at være sekundær til ændringer i de hæmodynamiske parametre.

 Der er ingen embryotoksicitet/føtotoksicitet i den organogenesiske eller peri- eller postnatale fase. NOEL vedrørende embryotoksicitet/føtotoksicitet var 40 mg/kg/dag hos kaniner, 125 mg/kg/dag hos mus og 1.000 mg/kg/dag hos rotter. I de peri-/postnatale studier af rotter efter doser på mere end 100 mg/kg/dag blev der set øget perinatal mortalitet og reduceret legemsvægt hos afkommet. Fertiliteten hos rotter blev ikke påvirket af doser på op til 1.250 mg/kg/dag. Det anslås, at cirka 0,032 % af en dosis på 25 mg dipyridamol udskilles i kaninmælk.

 Genotoksicitetsstudier *in vivo* og *in vitro* viste ingen mutagene eller klastogene virkninger op til den mulige maksimumkoncentration. I studier af cancerogeniciteten ved doser på op til 75 mg/kg/dag hos rotter og mus blev der ikke set noget tumorigent potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

96 % vinsyre-pellets (2 % saccharose og 2 % povidon K-30s)

Hypromellose E 15

Talcum

Akaciegummi, spraytørret

Triacetin

Povidon (PVP K30)

Simeticon-emulsion indeholdende:

Simeticon

Macrogolcetostearylether

Natriumbenzoat

Renset vand

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer

Hypromellosephthalat P55

Triacetin

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Rød og gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

 Efter første åbning: 6 uger.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

 Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Beholder indeholdende tørremiddel.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 70960

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. august 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 -