

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Persantin 75 mg obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadržava 75 mg dipiridamola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna obložena tableta sadrži 29 mg saharoze i 0,8 mg boje sunset yellow (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kao dodatak oralnim antikoagulansima za profilaksu tromboembolije povezane s ugradnjom umjetnih srčanih zalistaka.

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

Postoje samo ograničeni podaci o uporabi Persantina kod djece.

4.3. Kontraindikacije

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

Primjena Persantina je kontraindicirana kod rijetkih nasljednih stanja koja mogu biti nekompatibilna s pomoćnom tvari u lijeku (vidjeti dio 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i posebne 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. dekompenzaciju 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 intravenski ili drugim agonistima adenozijskih receptora (npr. adenozin, regadenozon), morali prekinuti uzimanje oralnog dipiridamola

24 sata prije intravenske primjene edipiridamolom ili 48 sati prije primjene drugog agonista adenozijskih receptora zbog mogućeg povećanog rizika od pojave kardiovaskularnih nuspojava.. 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 trebali uzimati ovaj lijek.

Orange Yellow S(E110)

Ovaj lijek sadrži pomoćnu tvar sunset yellow (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.

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 istovremeno 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.

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 se 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 pectoris
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 sumnje na nuspojave lijeka

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

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)
ATC kod: B01AC 07

Dipiridamol inhibira prijenos adenoзина 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-kiseli 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 intrinzičkog 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 mladih (<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

Toksičnost pojedinačne doze

Dipiridamol ima vrlo nisku oralnu akutnu toksičnost: akutni oralni LD₅₀ od nekoliko grama na kg kod glodavaca i 300-400 mg/kg kod pasa. Značajno viša toksičnost nakon intravenske primjene između 60 i 200 mg/kg ukazuje na slabu apsorpciju nakon oralne primjene većih doza. Jedina organska oštećenja pronađena kod pasa bili su ulkusi na želucu. Akutno kardiovaskularno zatajenje smatra se uzrokom smrti.

Toksičnost ponovljenih doza

Toksikološke studije ponovljenih doza pokazuju da se dipiridamol dobro podnosi kod svih ispitivanih vrsta. NOAEL-i postignuti u oralnim studijama bili su 10 mg/kg/dan kod pasa, 50 mg/kg/dan kod štakora i 60 mg/kg/dan kod pavijana. Niti kod štakora također pri višim dozama do 600 mg/kg nisu otkriveni teški toksični učinci, već samo smanjeno povećanje tjelesne težine i mali porast u težini jetre, čak i nakon 18 mjeseci svakodnevne primjene. U studiji na majmunima nije postignuta toksična razina.

U studijama na psima primijećene su toksične promjene ovisno o dozama u krvnim žilama, srcu i bubrezima od 20 mg/kg/dan na više. Promjene na srcu i žilama u obliku „jet“ lezija i panarteritisa opisane se za inhibitore fosfodiesteraze i vazodilatatore te se smatra da reflektiraju određenu osjetljivost psa nakon prolongiranog ometanja homeostatskih mehanizama zbog pretjeranih farmakodinamičkih učinaka. Ne očekuju se komparativni učinci kod ljudi kao što je to bilo dokazano u studijama s minoksidilom. Bubrežna toksičnost klinički se očitovala povećanom koncentracijom kreatinina u plazmi i albuminurijom te se smatra sekundarnom u odnosu na promjene hemodinamičkih parametara.

Reproduktivne i razvojne studije toksičnosti

Reproduktivne studije toksičnosti putem oralne primjene rađene su na miševima, štakorima i kunićima. NOAEL-i za embrio/natalni i fetalni razvoj bili su 40 mg/kg/dan kod kunića, 125 mg/kg/dan kod miševa i 1000 mg/kg kod štakora. U perinatalnoj studiji doze koje prekoračuju 100 mg/kg pokazale su povišenu perinatalnu smrtnost i smanjeni razvoj tjelesne težine kod mladunčadi štakora. Plodnost štakora nije bila narušena do 1250 mg/kg/dan. Autoradiografska ispitivanja kod štakora pokazala su da je mladunčad bila izložena ispitivanoj tvari u malom omjeru doze. Procijenjeno je da se oko 0,032% ukupne doze dipiridamola od 25 mg izlučuje u mlijeko ženke kunića.

Genotoksičnost i kancerogenost

In vivo i in vitro genotoksične studije nisu otkrile nikakve mutagene ili klastogene učinke do maksimalnih mogućih koncentracija. Studije kancerogenosti na štakorima i miševima do 75 mg/kg/dan nisu pokazale nikakve indikacije za tumorogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni;
kukuruzni škrob, sušeni;
modificirani škrob (oksidirani kukuruzni škrob);
silicijev dioksid;
magnezijev stearat;
saharoza;
talk;
arapska guma;
titanijev dioksid (E 171);
makrogol 6000;
karnauba vosak;
pčelinji vosak, bijeli;
žuta boja sunset yellow (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 pri temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

60 obloženih tableta u PVC/PVDC blisteru, u kutiji

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Svaki neupotrebljeni proizvod ili otpadni materijal odlaže se u skladu s lokalnim zahtjevima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na liječnički recept.

7. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

Evropa Lijek Pharma d.o.o.

Vlakovo 252

Sarajevo

Bosna i Hercegovina

Ime i adresa proizvođača lijeka (administrativno sjedište)

Glenwood GmbH

Pharmazeutische Erzeugnisse

Arabellastr. 17

81925 Minhen

Njemačka

Ime i adresa proizvođača lijeka

Delpharm Reims

10 rue Colonel Charbonneaux, 51100 Reims,

Francuska

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-14095/25 od 07.07.2026.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

07.07.2026.