

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dipyridamol Sandoz retard 200 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 200 mg dipyridamol.

Hulpstof met bekend effect

Elke capsule met gereguleerde afgifte bevat 4,56 mg sucrose en 0,02 mg natriumbenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules met gereguleerde afgifte, hard.

*Uiterlijk:*

Harde gelatinecapsules met een rode cap en een oranje body. Afmetingen 7,66 mm x 23,1 mm.

De capsule bevat geelgekleurde, vrij bewegende korrels.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Secundaire preventie van ischemische beroerte en transient ischaemic attacks (TIA). De behandeling dient te worden gecombineerd met acetylsalicylzuur. Dipyridamol Sandoz retard 200 mg kan worden gebruikt als monotherapie bij patiënten bij wie het gebruik van acetylsalicylzuur is gecontra-indiceerd.
- Als adjuvans in combinatie met orale anticoagulantia voor de profylaxe van trombo-embolieën na hartklepvervangende operaties.

Dipyridamol Sandoz retard 200 mg is geïndiceerd voor volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Volwassenen en ouderen*

De aanbevolen dosis is tweemaal daags één capsule, meestal één capsule 's ochtends en één capsule 's avonds.

##### *Adjuvans bij hartklepvervangende operaties*

Er dient te worden gezorgd voor een optimale antistollingsbehandeling, zelfs als Dipyridamol Sandoz retard 200 mg aan de behandeling wordt toegevoegd in combinatie met anticoagulantia als een adjuvans na een operatie waarbij een prothetische hartklep is geplaatst (gebruikmakend van een synthetische prothese). Het onderzoek waaruit bleek dat het toevoegen van dipyridamol aan de antistollingsbehandeling resulteerde in een afname van trombo-embolische complicaties, is uitgevoerd tot één jaar na de operatie.

### *Pediatrijsche patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van dipyridamol bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsules dienen bij voorkeur tijdens de maaltijd te worden ingenomen; ze moeten in hun geheel, zonder kauwen, met water worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Naast andere eigenschappen is dipyridamol een krachtige vasodilator. Het dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige coronaire hartziekte, waaronder instabiele angina en/of een recent myocardinfarct, obstructie van de uitstroombaan van het linker ventrikel of hemodynamische instabiliteit (bijv. gedecompenseerd hartfalen).

Aan patiënten die worden behandeld met regelmatige orale doses dipyridamol, dienen geen aanvullende intraveneuze doses dipyridamol te worden toegediend. Klinische ervaring wijst erop dat patiënten die worden behandeld met oraal dipyridamol en die een farmacologische stresstest moeten ondergaan met intraveneus dipyridamol, gedurende 24 uur vóór de test dienen te stoppen met het gebruik van orale middelen die dipyridamol bevatten.

Bij patiënten met myasthenia gravis kan het nodig zijn de behandeling aan te passen na veranderingen in de dosering van dipyridamol (zie rubriek 4.5).

Dipyridamol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met stollingsstoornissen.

Er zijn enkele gevallen gerapporteerd waarbij niet-geconjugeerd dipyridamol in verschillende mate in galstenen was opgenomen (tot 70% van het droge gewicht van de galsteen). In alle gevallen ging het om oudere patiënten met verschijnselen van ascenderende cholangitis, die een aantal jaren waren behandeld met oraal dipyridamol. Er is geen enkele aanwijzing dat dipyridamol de oorzaak was voor het ontstaan van galstenen bij deze patiënten. Het is mogelijk dat de aanwezigheid van dipyridamol in de galstenen werd veroorzaakt door bacteriële deglucuronidering van geconjugeerd dipyridamol in de gal.

Dipyridamol Sandoz retard 200 mg capsules bevatten sucrose en natriumbenzoaat. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltasedeficiëntie dienen dit middel niet te gebruiken.

Dit middel bevat 0,02 mg natriumbenzoaat in elke harde capsule met gereguleerde afgifte.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule met gereguleerde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Adenosine

---

Dipyridamol remt de heropname van adenosine in de cel, waardoor de plasmaconcentraties van adenosine stijgen. Hierdoor worden de cardiovasculaire effecten van adenosine versterkt en neemt het risico op een AV-blok, bradycardie en ventriculaire extrasystolen toe. Er dient te worden overwogen de dosering van adenosine aan te passen.

#### Antistollingsmiddelen en bloedplaatjesremmers

Wanneer dipyridamol wordt gebruikt in combinatie met antistollingsmiddelen of bloedplaatjesremmers, dient rekening te worden gehouden met de tolerantie- en risicoprofielen van deze middelen. Het toevoegen van dipyridamol aan acetylsalicylzuur vergroot de incidentie van bloedingen niet, maar de bloedingen zijn wel ernstiger als ze optreden. Bij gelijktijdige toediening van dipyridamol en warfarine kwamen bloedingen niet vaker voor en waren ze niet ernstiger dan wanneer uitsluitend warfarine werd toegediend.

#### Antihypertensiva

Dipyridamol kan het hypotensieve effect van bloeddrukverlagende middelen versterken.

#### Cholinesteraseremmers

Dipyridamol kan het effect van cholinesteraseremmers tegengaan en daardoor myasthenia gravis mogelijk verergeren.

#### Indometacine

Dipyridamol in combinatie met indometacine kan leiden tot het vasthouden van vocht.

#### Enzyminducerende middelen

Enzyminducerende middelen, zoals fenytoïne, kunnen de klaring van dipyridamol verhogen.

#### Overige geneesmiddelen die zich sterk aan eiwitten binden

De eiwitbinding van dipyridamol bij mensen bedraagt 98-99%: het bindt sterk aan alfa-1-zuurglycoproteïne, maar ook aan andere albumines. Er bestaat een theoretisch risico op competitie met andere geneesmiddelen die sterk aan eiwitten binden, wat zou kunnen leiden tot mogelijke interacties. Hoewel er geen formele onderzoeken naar farmacokinetische interactie zijn uitgevoerd, heeft het veiligheidsprofiel van dipyridamol na jaren van veelvuldig wereldwijd gebruik geen bewijs naar voren gebracht voor competitieve interacties.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er is onvoldoende bewijs voor de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap, maar dipyridamol wordt al vele jaren gebruikt zonder aanwijsbare negatieve effecten. Uit onderzoek met dieren is geen gevaar gebleken (zie rubriek 5.3). Desalniettemin dienen geneesmiddelen niet tijdens de zwangerschap, met name het eerste trimester, te worden gebruikt tenzij de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

#### Borstvoeding

Dipyridamol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Dipyridamol dient tijdens het geven van borstvoeding alleen te worden gebruikt als de arts van mening is dat dat noodzakelijk is.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van dipyridamol op de vruchtbaarheid bij mensen. Preklinische onderzoeken wezen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de invloed van dipyridamol op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen er echter op te worden gewezen dat ze last kunnen krijgen van bijwerkingen zoals duizeligheid tijdens de behandeling met dipyridamol. Ze dienen daarom voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

#### 4.8 Bijwerkingen

Het ESPS2-onderzoek met in totaal 6602 patiënten, van wie er 1654 werden behandeld met dipyridamol met gereguleerde afgifte, evenals spontane meldingen van bijwerkingen zijn gebruikt om het veiligheidsprofiel vast te stellen.

Bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt naar frequentie:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); zeer zelden ( $<1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid		
Hartaandoeningen		Angina pectoris	Tachycardie
Bloedvataandoeningen			Hypotensie, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Bronchospasme, laryngospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid	Braken	
Lever- en galaandoeningen			Incorporatie van dipyridamol in galstenen (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Toegenomen bloeding tijdens of na een operatie

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

##### Symptomen

Symptomen zoals een warm gevoel, opvliegers, zweten, versnelde hartslag, rusteloosheid, gevoel van zwakte, duizeligheid, bloeddrukdaling en angineuze klachten zijn te verwachten.

### Behandeling

Symptomatische behandeling wordt aanbevolen. Vanwege de enterohepatische cyclus kan herhaalde toediening van geactiveerd kool, indien nodig in combinatie met een laxemiddel, worden overwogen. Toediening van xanthinederivaten (bijv. aminofylline) kan de hemodynamische effecten van een overdosering dipyridamol omkeren. In dergelijke gevallen wordt aanbevolen te monitoren door middel van een eeg. Door de ruime distributie in de weefsels en de hoofdzakelijk hepatische eliminatie van dipyridamol hebben technieken van versnelde eliminatie waarschijnlijk weinig effect.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antithrombotica, bloedplaatjesaggregatieremmers met uitzondering van heparine.

ATC-code: B01AC07

Dipyridamol remt de opname van adenosine in de erythrocyten, bloedplaatjes en endotheelcellen, zowel in vitro als in vivo. Dit heeft als gevolg dat er een lokale concentratieverhoging is van adenosine die op de A<sub>2</sub>-receptoren van de bloedplaatjes inwerkt en daardoor adenylcyclase in de bloedplaatjes stimuleert, wat resulteert in een verhoging van het gehalte cAMP in de bloedplaatjes. Zodoende wordt de aggregatie van de bloedplaatjes, geïnduceerd door diverse stimuli, zoals PAF, collageen en ADP, geremd. Door deze afname van de plaatjesaggregatie vermindert de consumptie van bloedplaatjes tot een normaal niveau. Bovendien heeft adenosine een vaatverwijdend effect; dit is een van de mechanismen waardoor dipyridamol vaatverwijding veroorzaakt.

Dipyridamol remt fosfodiesterase (PDE) in verschillende weefsels. Hoewel de inhibitie van cAMP-PDE gering is, kunnen therapeutische doses toch cGMP-PDE remmen, wat resulteert in een verhoging van de toename van cGMP veroorzaakt door EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor, geïdentificeerd als NO).

Dipyridamol stimuleert ook de biosynthese en vrijzetting van prostacycline door het endothelium.

Dipyridamol vermindert de trombogeniteit van de subendotheliale structuren door de concentratie van de beschermende mediator 13-HODE (acidum 13-hydroxyoctadeca-dienicum) te verhogen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Piekplasmaconcentraties worden ongeveer 2-3 uur na toediening bereikt. Steady state wordt binnen 3 dagen bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 70%. Aangezien bij de eerste passage ongeveer een derde van de toegediende dosis wordt verwijderd, kan worden aangenomen dat dipyridamol nagenoeg volledig wordt geabsorbeerd.

Er is geen klinisch relevant effect van voedsel op de farmacokinetiek van Dipyridamol Sandoz retard 200 mg.

De dosislineariteit van dipyridamol na b.i.d. orale toediening van capsules met gereguleerde afgifte die 150 of 200 mg bevatten, is aangetoond.

Verskillende onderzoeken naar de kinetiek bij steady state hebben aangetoond dat alle farmacokinetische parameters die toepasselijk zijn om de farmacokinetische eigenschappen van preparaties met gereguleerde afgifte te kenmerken, ofwel equivalent waren ofwel enigszins verbeterden bij b.i.d. toediening van dipyridamol capsules met gereguleerde afgifte ten opzichte van t.i.d./q.i.d. toediening van dipyridamol tabletten: de biologische beschikbaarheid is iets groter, piekconcentraties zijn vergelijkbaar, dalconcentraties zijn aanzienlijk hoger en de piek-dalfluctuatie is verminderd.

#### Distributie

Dankzij de hoge lipofiliteit, log P 3,92 (n-octanol/0,1 N, NaOH), wordt dipyridamol naar vele organen gedistribueerd.

Uit niet-klinisch onderzoek blijkt dat dipyridamol bij voorkeur wordt gedistribueerd naar de lever, vervolgens naar de longen, de nieren, de milt en het hart. Het passeert de bloed-hersenbarrière niet in significante mate en passeert de placenta slechts in zeer geringe mate. Uit niet-klinische gegevens is ook gebleken dat dipyridamol kan worden uitgescheiden in moedermelk.

De eiwitbinding van dipyridamol is ongeveer 97-99%; het bindt hoofdzakelijk aan alfa-1-zuur-glycoproteïne en albumine.

#### Biotransformatie

Metabolisme van dipyridamol vindt plaats in de lever. Dipyridamol wordt gemetaboliseerd door conjugatie met glucuronzuur waarbij het hoofdzakelijk een monoglucuronide vormt en slechts kleine hoeveelheden diglucuronide. In plasma bestaat ongeveer 80% van de totale hoeveelheid uit de oorspronkelijke stof; 20% van de totale hoeveelheid is monoglucuronide bij orale toediening.

#### Eliminatie

Dominante halfwaardetijden variërend van 2,2 tot 3 uur zijn berekend na toediening van dipyridamol. Een verlengde terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 15 uur wordt waargenomen. Deze terminale eliminatiefase is van relatief weinig belang omdat het maar een klein gedeelte van de totale AUC betreft, zoals blijkt uit het feit dat steady state binnen 2 dagen wordt bereikt, zowel bij t.i.d. als bij q.i.d. doseringsschema's. Er treedt geen significante accumulatie van het geneesmiddel op bij herhaalde toediening. De renale excretie van de oorspronkelijke stof is verwaarloosbaar (<0,5%). Excretie in de urine van de glucuronidemetaboliet is laag (5%); de metabolieten worden voornamelijk (ongeveer 95%) via de gal uitgescheiden in de feces, waarbij er enkele aanwijzingen zijn voor enterohepatische recirculatie. De totale klaring is ongeveer 250 ml/min en de gemiddelde retentietijd is ongeveer 8 uur (op basis van een intrinsieke MRT van ongeveer 6,4 uur en een gemiddelde absorptietijd van 1,4 uur).

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Plasmaconcentraties (vastgesteld als AUC) bij oudere patiënten (>65 jaar) waren ongeveer 50% hoger bij behandeling met tabletten en ongeveer 30% hoger bij gebruik van dipyridamol 200 mg capsules met gereguleerde afgifte dan bij jonge patiënten (<55 jaar). Het verschil wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door een verminderde klaring; absorptie lijkt vergelijkbaar. In het ESPS2-onderzoek werd een vergelijkbare toename van de plasmaconcentraties waargenomen bij oudere patiënten.

##### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis treden geen veranderingen op in de plasmaconcentratie van dipyridamol, maar wel een toename van (farmacodynamisch inactieve) glucuronides. Zolang er geen klinisch bewijs is voor leverfalen, kan dipyridamol zonder beperkingen worden gegeven.

#### *Nierfunctiestoornis*

Aangezien de renale excretie zeer laag is (5%), zijn er geen farmacokinetische veranderingen te verwachten in geval van een nierfunctiestoornis. In het ESPS2-onderzoek, bij patiënten met een creatinineklaring die varieerde van ongeveer 15 ml/min tot >100 ml/min, werden geen veranderingen waargenomen in de farmacokinetiek van dipyridamol of zijn glucuronidemetafoliet indien de gegevens werden gecorrigeerd voor leeftijdsverschillen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Dipyridamol is uitgebreid onderzocht in diermodellen en er zijn geen klinisch significante bevindingen waargenomen bij doses die overeenkomen met therapeutische doses bij mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule:

Wijnsteenzuur  
Sucrose  
Hypromellose  
Talk  
Acacia  
Triacetine  
Povidon  
Simeticon  
Cetostearylalcohol  
Cetostearylethoxylaat  
Natriumbenzoaat  
Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer  
Hypromelloseftalaat

#### Omhuysel van de capsule:

Gelatine  
Titaniumdioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopend: 2 jaar.

---

Tijdens gebruik: Gooi capsules weg die 6 weken nadat de verpakking voor het eerst is geopend nog niet zijn gebruikt.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE container (witte fles van polyethyleen) met PP (polypropyleen) sluiting die 1 zakje droogmiddel bevat.

Een verpakking bevat 50 of 60 capsules met gereguleerde afgifte, hard.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 113461

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 maart 2014

Datum van laatste verlenging: 15 december 2019

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024