

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dipyridamol Glenmark 200 mg, harde capsules met geregleerde afgifte

### **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke capsule met geregleerde afgifte bevat 200 mg dipyridamol.  
Hulpstof met bekend effect: Elke capsule met geregleerde afgifte bevat 0,05 mg zonnegeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule met geregleerde afgifte.

Harde gelatinecapsules van ongeveer 23,20 x 7,66 mm, met rode dop en een oranje omhulsel, met in zwarte inkt de opdruk 'G' (het Glenmark-logo) op de dop en '729' op het omhulsel. De capsules zijn gevuld met lichtgele tot gele pellets.

### **4 KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Secundaire preventie van ischemische beroerte en transiënte ischemische aanval (TIA) in combinatie met acetylsalicylzuur, of als monotherapie als acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd is.

Als adjuvans in combinatie met cumarine-anticoagulantia voor de profylaxe van trombo-embolieën na hartklepvervangende operaties.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

*Volwassenen, inclusief ouderen*

Secundaire preventie van beroerte en TIA

De aanbevolen dosering is tweemaal daags één capsule.

Voor patiënten met kunstmatige hartkleppen

De aanbevolen dosering is tweemaal daags één capsule. Er dient te worden gezorgd voor een optimale antistollingsbehandeling, zelfs als dipyridamol aan de anticoagulantia wordt toegevoegd als een adjuvans na een operatie waarbij een prothetische hartklep is geplaatst. 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.

*Pediatrische patiënten*

Dipyridamol Glenmark 200 mg wordt niet aanbevolen voor kinderen aangezien de veiligheid en werkzaamheid van dipyridamol nog niet zijn vastgesteld bij kinderen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De capsules dienen in hun geheel, zonder kauwen, met water worden ingenomen, meestal één 's morgens en één 's avonds, bij voorkeur tijdens de

maaltijd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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. decompensatio cordis).

Aan patiënten die worden behandeld met regelmatige orale doses Dipyridamol Glenmark 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.

Een combinatiebehandeling met anticoagulantia en bloedplaatjesremmers kan het risico op bloedingen verhogen.

Er zijn enkele gevallen gerapporteerd waarbij niet-geconjugerd 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 bewijs 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 geconjugerd dipyridamol in de gal.

#### **Hulpstoffen**

Elke capsule met gereguleerde afgifte bevat de kleurstof zonnegeel (E110), die allergische reacties kan veroorzaken.

### **4.5 Interactie 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.

#### **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. 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 (zie rubriek 5.3).

#### **Borstvoeding**

Dipyridamol Glenmark dient tijdens het geven van borstvoeding alleen te worden gebruikt als de arts van mening is dat dat noodzakelijk is.

Dipyridamol wordt uitgescheiden in de moedermelk.

#### **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 (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op 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. Als

patiënten zich duizelig voelen, dan mogen ze geen potentieel gevaarlijke handelingen verrichten zoals autorijden of zware machines bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn in therapeutische doseringen meestal mild van aard en voorbijgaand.

Het ESPS-2-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.

### **Frequenties**

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Trombocytopenie soms

### Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheid soms

Angio-oedeem soms

Anafylactische reacties soms

### Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn zeer vaak

Duizeligheid zeer vaak

### Hartaandoeningen

Angina pectoris vaak

Tachycardie soms

### Bloedvataandoeningen

Hypotensie soms

opvliegers soms

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Bronchospasmen soms

Laryngospasme soms

### Maagdarmstelselaandoeningen

Diarree zeer vaak

Misselijkheid zeer vaak

Braken zeer vaak

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Huiduitslag vaak

Urticaria soms

### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Myalgie vaak

### Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Bloeding na een operatie           soms  
Bloeding tijdens een operatie   soms

#### Lever- en galaandoeningen

Incorporatie van dipyridamol in galstenen (zie rubriek 4.4)           soms

#### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en 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*

Door het geringe aantal waarnemingen is de ervaring met overdosering met dipyridamol beperkt. 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 laxermiddel, 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: Antitrombotica, ATC-code: B01AC07

#### Werkingsmechanisme

Dipyridamol remt de opname van adenosine in de erythrocyten, bloedplaatjes en endotheelcellen, zowel in vitro als in vivo; de remming is maximaal ongeveer 80% en is dosisafhankelijk bij therapeutische concentraties (0,5 - 2 µg/ml).

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 adenylycylase 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 trombogeneiteit van de subendotheliale structuren door de concentratie van de beschermende mediator 13-HODE (acidum 13-hydroxyoctadecadienicum) te verhogen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2) werd de vaste dosiscombinatie van acetylsalicylzuur (ASA) 25 mg en dipyridamol met gereguleerde afgifte (ERDP) 200 mg vergeleken met ASA 25 mg monotherapie of ERDP 200 mg monotherapie. De behandeling werd in alle groepen tweemaal daags toegediend en in totaal werden 6602 patiënten die een beroerte of TIA hadden doorgemaakt, 24 maanden lang gevolgd. In vergelijking met placebo daalde het risico op een beroerte met ASA monotherapie met 18%, met ERDP monotherapie met 16% en met de combinatietherapie met 37%. Het risico op TIA daalde met de combinatietherapie met 36% vergeleken met placebo. De uitkomsten van het ESPS-2-onderzoek worden ondersteund door het ESPRIT-onderzoek. De primaire uitkomst van ESPRIT was de combinatie van overlijden aan alle vaatziekten, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocardinfarct (MI) of ernstige bloeding complicaties, afhankelijk van wat het eerste optrad. De primaire uitkomst werd bereikt bij 13% van de patiënten die ASA 30-325 mg per dag en ERDP 400 mg per dag gebruikten, en bij 16% van de patiënten die alleen ASA gebruikten.

Uit een meta-analyse uit 1995 van zes klinische onderzoeken die tussen 1971 en 1982 gepubliceerd zijn, is naar voren gekomen dat de toevoeging van dipyridamol aan therapie met cumarine-anticoagulantia van verschillende doseringen (INR-gecorrigeerde warfarinetherapie is niet onderzocht) de frequentie van embolisatie na hartklepvervangende operaties verlaagt.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Voor langdurige behandeling werden dipyridamolcapsules met gereguleerde afgifte ontwikkeld in de vorm van pellets. De pH afhankelijke oplosbaarheid van dipyridamol, die oplossing in de onderste delen van het gastro-intestinale systeem voorkomt, wordt doorbroken door combinatie met wijnsteen zuur. De vertraging van de afgifte wordt bereikt door een diffusiemembraan dat over de pellets wordt gesprayd.

#### Absorptie

De maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 2 - 3 uur na toediening bereikt. De gemiddelde piekplasmaconcentraties bij steady state bij dosering van 300 mg per dag (tweemaal daags 150 mg) is 1 µg/ml en de dalconcentratie 0,35 µg/ml. Bij een dosering van 400 mg per dag (2 maal daags 200 mg) is de piekplasmaconcentratie 2 µg/ml en de dalconcentratie 0,53 µg/ml.

Het kan worden aangenomen dat Dipyridamol Glenmark capsules met gereguleerde afgifte vrijwel volledig worden geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 70%; een derde van de geabsorbeerde dosis wordt verwijderd door first-pass metabolisme.

Er is geen klinisch relevant effect van voedsel op de farmacokinetiek van Dipyridamol Glenmark 200 mg capsules met gereguleerde afgifte. De dosislineariteit van dipyridamol na tweemaal daags orale toediening van capsules met gereguleerde afgifte die 150 of 200 mg bevatten, is aangetoond.

Verschillende 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 tweemaal daags toediening van dipyridamol capsules met gereguleerde afgifte ten opzichte van driemaal daags/viermaal daags 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-zuurglycoproteïne en albumine.

#### Metabolisme

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 driemaal daags als bij viermaal daags 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 glucuronidemetabooliet is laag (5%); de metaboolieten 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).

Andere bijzondere patiëntengroepen

#### 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 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.

#### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een leverinsufficiëntie 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.

### Nierinsufficiëntie

Aangezien de renale excretie zeer laag is (5%), zijn er geen farmacokinetische veranderingen te verwachten in geval van een nierinsufficiëntie. 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 glucuronidemetabooliet 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

Hypromellose

Talk

Acacia

Povidon

Hypromelloseftalaat

Methylacrylzuur- methylmethacrylaat copolymeer (1:2)

Glyceroltriacetaat

#### **Capsulewand:**

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Zonnegeel (E110)

Gelatine

#### **Drukinkt (TekPrint™ SW-9008 zwarte inkt):**

Schellak

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking met het droogmiddel, ter bescherming tegen vocht.

De fles zorgvuldig gesloten houden.

NL/H/4294/001/R/001



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

HDPE-flessen met polypropyleen dop en heatseal (van Alu/kleefmiddel/PET/HS (de laag die in contact komt met het product)). De flessen bevatten een moleculaire zeef van 5gram in een zakje en een zakje silicagel van 5 gram als droogmiddel.

Verpakkingsgrootten: 50 of 60 capsules of multiverpakking à 100 capsules (2 doosjes met 50 capsules).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten

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

Glenmark Arzneimittel GmbH,  
Industriestr. 31,  
82194 Gröbenzell,  
Duitsland

## **8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 122668

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2019

Datum van laatste verlenging: 17 januari 2024

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 25 mei 2023