

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE PERSANTIN 75 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Persantin 75 mg compresse rivestite

una compressa contiene: dipiridamolo 75 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Persantin 75 mg – compresse rivestite è indicato:

come terapia aggiuntiva nel trattamento orale anticoagulante per la prevenzione della embolia da trombi associata alle protesi meccaniche valvolari cardiache.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Persantin 75 mg – compresse rivestite: il range di dosaggio raccomandato è di 300-450 mg al giorno in dosi refratte; nei casi gravi la dose giornaliera totale può essere aumentata a 600 mg.

I dati disponibili sull'uso di Persantin 75 mg compresse rivestite nei bambini è limitato.

Il suo uso, pertanto, non è raccomandato in età pediatrica.

4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'uso del prodotto è controindicato in caso di rari problemi ereditari che possono essere incompatibili con uno degli eccipienti (vedere paragrafo 4.4).

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il dipiridamolo si comporta, tra l'altro, come vasodilatatore. Dovrebbe essere impiegato con cautela in pazienti con gravi malattie a carico delle arterie coronarie quali angina instabile, infarto miocardico recente, ostruzione del flusso ventricolare sinistro, instabilità emodinamica (es. insufficienza cardiaca non compensata), ipotensione.

L'esperienza clinica suggerisce che i pazienti in trattamento con dipiridamolo per via orale che debbano essere anche sottoposti ad un test in condizioni di stress farmacologico con dipiridamolo per via endovenosa, dovrebbero sospendere la terapia orale 24 ore prima di sottoporsi al test stesso. La mancata osservanza di questa avvertenza può compromettere la sensibilità del test.

In pazienti affetti da miastenia grave, può rendersi necessaria una modifica dello schema di trattamento in caso di cambiamento nel dosaggio di dipiridamolo (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati segnalati rari casi in cui il dipiridamolo, nella forma non coniugata, è risultato incluso nei calcoli biliari in percentuali variabili (fino al 70% del peso a secco del calcolo). Ciò si è verificato in pazienti anziani con segni di colangite ascendente, trattati per diversi anni con dipiridamolo per via orale. Non ci sono indicazioni che il dipiridamolo abbia determinato l'inizio della formazione dei calcoli in questi pazienti. E' possibile che la deglucuronizzazione batterica del dipiridamolo coniugato nella bile sia il meccanismo responsabile dell'inclusione del dipiridamolo nei calcoli biliari.

Persantin 75 mg compresse rivestite contiene saccarosio: una compressa ne contiene 29 mg, pari a 232 mg per dose massima giornaliera raccomandata. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Persantin 75 mg compresse rivestite contiene l'eccipiente giallo tramonto FCF (E 110) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il dipiridamolo determina un aumento dei livelli plasmatici e degli effetti cardiovascolari dell'adenosina: occorre pertanto considerare l'opportunità di una modifica dei dosaggi di adenosina.

Quando il dipiridamolo viene impiegato in associazione con qualsiasi sostanza che abbia un effetto sulla coagulazione come anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici, occorre tener conto del profilo di sicurezza di questi medicinali.

L'aggiunta di dipiridamolo all'acido acetilsalicilico non ha comportato un aumento nell'incidenza dei casi di sanguinamento; inoltre, con la somministrazione concomitante di dipiridamolo e warfarin non sono stati osservati aumenti nella frequenza o nella gravità degli episodi di sanguinamento rispetto alla monoterapia con warfarin.

Il dipiridamolo può accentuare l'effetto ipotensivo dei medicinali antiipertensivi ed ostacolare l'effetto terapeutico degli inibitori delle colinesterasi, aggravando quindi, potenzialmente, la miastenia grave (vedere anche paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è stata dimostrata la sicurezza di impiego di Persantin nella donna durante la gravidanza, tuttavia Persantin è stato impiegato per molti anni senza alcuna conseguenza in tal senso. Gli studi non clinici non hanno evidenziato alcun rischio (vedere paragrafo 5.3). Ciò nondimeno, Persantin non dovrebbe essere usato durante la gravidanza, particolarmente nei primi tre mesi di gestazione, a meno che i benefici attesi siano superiori ai possibili rischi per il feto.

Allattamento

Durante l'allattamento, Persantin va impiegato solo se considerato indispensabile dal medico.

Fertilità

Non sono stati condotti studi con Persantin sull'effetto sulla fertilità umana. Gli studi non clinici con il dipiridamolo non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in relazione all'indice di fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Tuttavia i pazienti devono essere informati della possibile insorgenza di effetti indesiderati quali vertigini durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8) ed invitati ad usare cautela durante la guida o l'utilizzo di macchinari. Se i pazienti avvertono vertigini devono evitare attività potenzialmente rischiose quali la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Alle dosi terapeutiche, gli effetti indesiderati sono solitamente lievi e transitori. Gli effetti indesiderati sono di seguito elencati per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

Molto comune	≥ 1/10
Comune	≥ 1/100, < 1/10
Non comune	≥ 1/1.000, < 1/100
Raro	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Molto raro	< 1/10.000
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: ipersensibilità, angioedema.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea, vertigini.

Patologie cardiache

Comune: angina pectoris.

Non nota: tachicardia.

Patologie vascolari

Non nota: ipotensione, vampate di calore.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: broncospasmo

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea, nausea.

Comune: vomito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzioni cutanee.

Non nota: orticaria.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Non nota: emorragia post-procedurale, emorragia operatoria.

E' stato osservato un peggioramento della sintomatologia delle coronaropatie e la presenza di dipiridamolo nei calcoli biliari (si veda paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

A causa dell'esiguo numero di casi, vi è un'esperienza limitata per il sovradosaggio da dipiridamolo. Si possono attendere sintomi quali sensazione di calore, vampate, sudorazione, irrequietezza, sensazione di debolezza, vertigini e dolori anginosi; si potrebbero verificare ipotensione e tachicardia.

Trattamento

Si consiglia una terapia sintomatica. Si deve prendere in considerazione una procedura per la decontaminazione gastrica. La somministrazione di derivati xantini (ad es. aminofillina) può contrastare gli effetti emodinamici del sovradosaggio da dipiridamolo. A causa della sua elevata distribuzione nei tessuti e della sua eliminazione prevalentemente epatica, è improbabile che il dipiridamolo sia accessibile alle procedure per aumentare l'eliminazione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC07.

Il dipiridamolo inibisce la captazione di adenosina da parte degli eritrociti, delle piastrine e delle cellule endoteliali in vivo e in vitro; l'inibizione raggiunge al massimo l'80% e si verifica alle concentrazioni terapeutiche (0,5-2 mcg/ml), in modo dose-dipendente. Come conseguenza, aumenta la concentrazione locale di adenosina che può agire sul recettore A₂ delle piastrine, stimolando l'adenilatociclastasi piastrinica e quindi aumentando i livelli di cAMP delle piastrine. In tal modo viene inibita l'aggregazione piastrinica in risposta a vari stimoli, quali PAF, collagene, ADP. La ridotta aggregazione piastrinica riporta il consumo di piastrine ai livelli normali; inoltre l'adenosina ha un effetto vasodilatatore e questo è uno dei meccanismi mediante i quali il dipiridamolo causa vasodilatazione. Il dipiridamolo inibisce le fosfodiesterasi (PDE) in diversi tessuti. Livelli terapeutici inibiscono la cGMP-PDE, incrementando l'aumento in cGMP indotto dall'EDRF (fattore rilasciante di origine endoteliale, identificato con l'ossido di azoto), mentre l'inibizione di cAMP-PDE è debole.

Il dipiridamolo stimola inoltre la biosintesi e il rilascio di prostaciclina da parte dell'endotelio.

Il dipiridamolo riduce la trombogenicità delle strutture subendoteliali aumentando la concentrazione del mediatore protettivo 13-HODE (acido idrossiottadecadienico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Persantin 75 mg – compresse rivestite

Dopo somministrazione delle compresse rivestite si osserva un tempo di latenza di 10-15 min associato alla disgregazione della compressa e allo svuotamento gastrico. In seguito il medicinale è assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono dopo 1 ora. La media geometrica (intervallo) delle concentrazioni plasmatiche di picco in condizioni di stato stazionario con 75 mg tre volte al giorno sono state pari a 1,86 µg/ml (1,23-3,27 µg/ml), e le concentrazioni di valle sono state pari a 0,13 µg/ml (0,06-0,26 µg/ml). Con 75 mg quattro volte al giorno le concentrazioni di picco corrispondenti sono state pari a 1,54 µg/ml (0,975-2,17 µg/ml), le concentrazioni di valle sono state pari a 0,269 µg/ml (0,168-0,547 µg/ml). Con 100 mg quattro volte al giorno le concentrazioni di picco corrispondenti sono state pari a 2,36 µg/ml (1,13-3,81 µg/ml), le concentrazioni di valle sono state pari a 0,432 µg/ml (0,186-1,38 µg/ml). E' stata dimostrata la linearità della dose di dipiridamolo dopo somministrazione di una singola dose nell'intervallo 25-150 mg.

Le valutazioni farmacocinetiche e i risultati sperimentali nelle condizioni di stato stazionario indicano che schemi posologici con somministrazioni tre o quattro volte al giorno sono adeguati. Il trattamento con le compresse di dipiridamolo allo stato stazionario fornisce una biodisponibilità assoluta di circa il 60% e una biodisponibilità relativa di circa il 95% rispetto

ad una soluzione somministrata per via orale. Ciò è dovuto in parte ad un effetto di primo passaggio dal fegato che rimuove circa 1/3 della dose somministrata ed in parte ad un assorbimento incompleto.

Distribuzione

A causa della sua elevata lipofilia, log P 3,92 (n-ottanolo/0,1 N, NaOH), il dipiridamolo si distribuisce in vari organi. Gli studi non clinici indicano che il dipiridamolo si distribuisce preferenzialmente nel fegato, quindi nei polmoni, nei reni, nella milza e nel cuore, non attraversa in quantità rilevanti la barriera emato-encefalica e il passaggio attraverso la placenta è minimo. I dati non clinici hanno anche mostrato che il dipiridamolo può essere eliminato nel latte materno.

Il legame del dipiridamolo con le proteine è di circa il 97-99% e avviene principalmente con la glicoproteina alfa 1-acida e con l'albumina.

Metabolismo

Il metabolismo del dipiridamolo è epatico, mediante coniugazione con acido glucuronico, con formazione principalmente del monoglucuronide e di piccole frazioni del diglucuronide. Nel plasma, dopo somministrazione orale, ca. l'80% della quantità totale è presente come composto inalterato, il 20% come monoglucuronide.

Eliminazione

Sono state calcolate emivite dominanti nell'intervallo 2,2-3 ore dopo somministrazione di Persantin. Si osserva un'emivita di eliminazione terminale prolungata di circa 15 ore. Questa fase di eliminazione terminale è di importanza relativamente minore in quanto rappresenta una piccola parte della AUC totale, come evidenziato dal fatto che lo stato stazionario si raggiunge entro 2 giorni sia con somministrazioni tre volte al giorno, sia quattro volte al giorno. Non è presente un accumulo significativo di medicinale con dosi ripetute. L'eliminazione renale del dipiridamolo tal quale è trascurabile (< 0,5%) e anche quella del metabolita coniugato con acido glucuronico è modesta (5%); i metaboliti vengono escreti principalmente (circa il 95%) attraverso le vie biliari e quindi con le feci e vi sono alcune evidenze di ricircolo entero-epatico. La clearance totale è circa 250 ml/min e il tempo medio di residenza è circa 8 ore (risultante da un MRT intrinseco di circa 6,4 ore e un tempo medio di assorbimento di 1,4 ore).

Farmacocinetica nei pazienti anziani

Le concentrazioni plasmatiche negli anziani (> 65 anni), determinate in base all'AUC, sono risultate del 50% circa superiori a quelle misurate nei soggetti giovani (< 55 anni).

Farmacocinetica nei pazienti con disfunzioni epatiche

Nei pazienti con insufficienza epatica non si osservano variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di dipiridamolo, mentre si ha un aumento dei metaboliti glucuronidi (farmacologicamente inattivi). Si consiglia di impiegare le normali dosi di dipiridamolo, a meno che vi siano evidenze cliniche di insufficienza epatica.

Farmacocinetica nei pazienti con disfunzioni renali

Poiché l'eliminazione renale è minima (5%) non si attendono variazioni nella farmacocinetica in caso di insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il dipiridamolo ha una tossicità acuta orale molto bassa con una LD₅₀ ≥ 6 g/kg nei roditori e 300-400 mg/kg nei cani. La tossicità nettamente superiore dopo somministrazione endovenosa tra 60 e 200 mg/kg nei cani e nei ratti, rispettivamente, suggerisce uno scarso assorbimento dopo somministrazione orale di alti dosaggi. Le uniche lesioni riscontrate agli organi nei cani sono state delle ulcere gastriche. Si ritiene che la causa del decesso sia

l'insufficienza cardiovascolare acuta.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute il dipiridamolo è risultato ben tollerato in tutte le specie studiate. I NOEL ottenuti negli studi orali sono stati 10 mg/kg/die nei cani, 50 mg/kg/die nei ratti e 60 mg/kg/die nei babuini. Nei ratti anche dosi maggiori fino a 600 mg/kg non hanno rivelato effetti tossici gravi ma solo un ridotto incremento del peso corporeo ed un leggero aumento del peso del fegato, anche dopo 18 mesi di somministrazione giornaliera. Nello studio sulle scimmie non è stato raggiunto l'intervallo di tossicità. Negli studi sui cani sono state osservate alterazioni tossiche dipendenti dalla dose a carico di cuore, vasi e reni a dosaggi ≥ 20 mg/kg/die. Le alterazioni nel cuore e nei vasi sotto forma di lesioni da getto e panarterite sono stati descritti per gli inibitori della fosfodiesterasi e i vasodilatatori e si ritiene che riflettano una particolare sensibilità del cane in seguito al disturbo prolungato dei meccanismi omeostatici, dovuto ad effetti farmacodinamici esagerati. Non si attendono effetti comparabili nell'uomo come mostrato negli studi con minoxidil. La tossicità renale si è manifestata clinicamente con creatinina plasmatica aumentata e albuminuria e si ritiene essa sia secondaria a modifiche nei parametri emodinamici.

Gli studi orali sulla tossicità riproduttiva non hanno rivelato alcun effetto embrio/fetotossico durante l'organogenesi o nella fase perinatale. I NOEL per l'embrio/fetotossicità sono stati 40 mg/kg/die nei conigli, 125 mg/kg/die nei topi e 1000 mg/kg/die nei ratti. Nello studio perinatale nei ratti dosi superiori a 100 mg/kg/die hanno mostrato un aumento della mortalità perinatale e un ridotto sviluppo del peso corporeo della progenie. La fertilità dei ratti non è stata compromessa fino a 1250 mg/kg/die. Le indagini autoradiografiche nei ratti hanno mostrato che la progenie era esposta alla sostanza in esame in una bassa proporzione della dose. È stato stimato che circa lo 0,032% di una dose complessiva di dipiridamolo di 25 mg viene eliminata nel latte materno di femmine di coniglio.

Gli studi di genotossicità *in-vitro* e *in-vivo* non hanno rivelato alcun effetto mutageno o clastogenico fino alle massime concentrazioni possibili. Gli studi di cancerogenesi nei ratti e topi fino a 75 mg/kg/die non hanno mostrato alcuna indicazione di potenziale tumorigenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio idrogeno fosfato anidro, amido di mais secco, amido modificato, silice colloidale, magnesio stearato, talco, saccarosio, gomma arabica, E 110, E 171, PEG 6000, cera bianca, cera carnauba.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 3 blister in alluminio/PVC/PVDC bianco opaco da 10 compresse rivestite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Via Lorenzini, 8
20139 Milano
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO**
30 compresse rivestite da 75 mg - AIC n. 016521039
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 1973
Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco