

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orisantin 200 mg/25 mg kovat säädellysti vapauttavat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 200 mg dipyridamolia ja 25 mg asetyylisalisyylihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 29,2 mg laktoosia, 0,8 mg metyyli parahydroksibentsoaattia (E218), 0,2 mg propyyli parahydroksibentsoaattia (E216), 0,04 mg soijalesitiiniä (E322), 0,007 mg uuskokkiinia (E124) ja 0,06 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova.

Kapseli vapauttaa sisältämänsä asetyylisalisyylihapon tavanomaisesti ja dipyridamolin säädellysti.

Kapselin yläosa on oranssi ja alaosa on valkoinen tai luonnonvalkoinen.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Iskeemisen aivohalvauksen ja ohimenevien iskeemisten kohtausten (TIA-kohtausten) sekundaaripreventio.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Pediatriset potilaat*

Orisantin-valmistetta ei suositella lapsille, koska sen turvallisuudesta, tehosta ja annostuksesta ei ole riittävästi tietoa.

##### *Aikuiset, iäkkäät mukaan lukien*

Suositusannos on yksi kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa, tavallisesti 1 kapseli aamuisin ja 1 kapseli iltaisin.

##### *Vaihtoehtoinen hoito, jos hoidon alussa esiintyy kovaa päänsärkyä*

Jos hoidon alussa ilmaantuu kovaa päänsärkyä, otetaan yksi kapseli nukkumaan mentäessä ja pieni annos asetyylisalisyylihappoa aamulla. Koska tämän annostuksen hoitotuloksesta ei ole tietoja ja päänsärky lievenee hoidon jatkuessa, potilaan tulisi palata tavanomaisen annoksen käyttöön niin pian kuin mahdollista, yleensä yhden viikon kuluessa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Koska Orisantin sisältää asetyylisalisyylihappoa, sen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeasteista munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3). Lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

### *Maksan vajaatoiminta*

Koska Orisantin sisältää asetyylisalisyylihappoa, sen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeasteista maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3). Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

### *Alkoholi*

Orisantin-valmistetta ei saa ottaa samaan aikaan alkoholijuomien kanssa (ks. kohta 4.5).

### Antotapa

Suun kautta.

Kapselit tulee niellä pureskelematta kokonaisina vesilasillisen kanssa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai salisylaateille
- maapähkinä- tai soija-allergia
- aiemmin sairastettu hemorraginen aivoverisuonitapahtuma
- mahaoireet tai potilaalla aiemmin tämän lääkkeen käytön yhteydessä esiintynyt mahakipu
- aktiivinen peptinen haava ja/tai ruoansulatuselimistön verenvuoto (ks. kohta 4.4)
- vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- verenvuototaipumus tai hyytymishäiriöt, kuten hemofilia ja hypoprotrombinemia
- glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos (G6P.d:n puutos)
- metotreksaatin käyttö annoksina > 15 mg/viikko (ks. kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Orisantin-valmistetta, samoin kuin muitakin trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkeaineita, on käytettävä varoen, jos potilaan verenvuotoriski on suurentunut. Potilasta tulee myös seurata tarkoin verenvuodon, myös piilevän verenvuodon, oireiden havaitsemiseksi.

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti vuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä, kuten trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkeaineita (esim. klopidogreeliä, tiklopidiinia) tai selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI), ks. kohta 4.5.

Päänsärkyä tai migreenin kaltaista päänsärkyä, jota voi esiintyä etenkin Orisantin-hoidon alussa, ei saa hoitaa asetyylisalisyylihapon kipua lievittäville annoksilla.

Dipyridamoli on muiden ominaisuuksiensa ohella vasodilataattori, joten varovaisuutta on noudatettava sen käytössä potilailla, joilla on vaikea sepelvaltimotauti, mukaan lukien epästabili angina pectoris ja/tai äskettäinen sydäninfarkti, vasemman kammion ulosvirtauseste tai hemodynaamisen tilan epävakautta (esim. dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta).

Jos potilasta hoidetaan tavanomaisilla suun kautta otettavilla Orisantin-annoksilla, hänelle ei saa antaa lisänä laskimoon annettavaa dipyridamolia. Kliininen kokemus viittaa siihen, että potilaiden, joita hoidetaan suun kautta annettavalla dipyridamolilla ja joille tehdään farmakologinen rasisuskoe laskimoon

annettavalla dipyridamolilla, on lopetettava suun kautta otettavan dipyridamolien käyttö 24 tuntia ennen rasiuskoeetta.

Myasthenia gravis -potilaiden hoitoa saattaa olla tarpeen säätää dipyridamoliannoksen muuttamisen jälkeen (ks. kohta Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Joitakin tapauksia on raportoitu, joissa konjugoitumatonta dipyridamolia on esiintynyt vaihtelevassa määrin sappikivissä (enintään 70 % kiven kuivapainosta). Potilaat ovat olleet kaikissa tapauksissa iäkkäitä, heillä on ollut sappitietulehdus ja heitä on hoidettu vuosia suun kautta otettavalla dipyridamolilla. Siitä ei kuitenkaan ole viitteitä, että dipyridamoli olisi käynnistänyt sappikivien muodostumisen näille potilaille. On mahdollista, että bakteerit muokkaavat sapen konjugoitua dipyridamolia deglukuronidaatiolla, mikä voi johtaa dipyridamolien esiintymiseen sappikivissä.

Orisantin-valmisteen sisältämän asetyylisalisyylihapon vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos valmistetta annetaan potilaille, joilla on astma, allerginen riniitti, nenäpolyyppejä, krooninen tai uusiutuva maha- tai pohjukaissuolisairaus, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa (vaikea-asteisen tilan yhteydessä valmisteen käyttö on vasta-aiheista, ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, jotka ovat yliherkkiä muille tulehduskipulääkkeille.

Orisantin-valmistetta ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille. Lapsille annetun asetyylisalisyylihapon ja Reyen oireyhtymän välillä saattaa olla yhteys. Reyen oireyhtymä on hyvin harvinainen, aivoihin ja maksaan vaikuttava sairaus, joka saattaa johtaa kuolemaan. Tästä syystä asetyylisalisyylihapoa ei saa antaa alle 16-vuotiaille lapsille, ellei se ole erityisesti aiheellista (esim. Kawasakin taudin hoitoon).

Orisantin-valmisteen sisältämää asetyylisalisyylihapoannosta ei ole tutkittu sydäninfarktin sekundaariseen estoon.

Orisantin-hoidon lopettamista on harkittava ennen kirurgisia toimenpiteitä, esim. hampaan poistoa, jolloin verenvuotoriski on suurentunut. Hoito on tavallisesti keskeytettävä 7 vuorokautta ennen leikkausta.

#### Apuaineet

Orisantin-kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Orisantin-kapselit sisältävät soijalesitiimiä (E322). Potilaiden, joilla on maapähkinä- tai soija-allergia, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Orisantin-kapseleiden sisältämät väriaineet uskokkiini (E124) ja paraoranssi (E110) saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Orisantin-kapselit sisältävät myös metyyli parahydroksibentsoattia (E218) ja propyyli parahydroksibentsoattia (E216), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kun dipyridamolia käytetään yhdessä asetyylisalisyylihapon tai varfariinin kanssa, näihin valmisteisiin liittyvät varotoimet, varoitukset ja siedettävyyden on huomioitava.

Asetyyylisalisyylihapon on osoitettu voimistavan antikoagulanttien (esim. kumariinijohdosten ja hepariinin), trombosyyttien toimintaan vaikuttavien aineiden (esim. klopidogreelin, tiklopidiinin) ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) vaikutusta ja mahdollisesti lisäävän verenvuotoriskiä.

Asetyyylisalisyylihapo saattaa voimistaa valproaatin ja fenytoiinin vaikutusta ja siten lisätä haittavaikutusten riskiä.

Metamitsoli saattaa vähentää asetyyylisalisyylihapon verihutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta samanaikaisesti käytettynä. Siksi tätä yhdistelmää tulisi käyttää varoen potilaille, jotka käyttävät pieniannoksista asetyyylisalisyylihapoa kardiovaskulaariseksi suojaksi.

Asetyyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden, kortikosteroidien tai alkoholin pitkäaikaiskäytön kanssa saattaa myös lisätä maha-suolikanavan haittavaikutuksia. Dipyridamolin lisääminen asetyyylisalisyylihappohoitoon ei lisää verenvuototapahtumien ilmaantuvuutta. Kun dipyridamolia annettiin samanaikaisesti varfariinin kanssa, verenvuodon esiintyvyys ja vaikeusaste eivät olleet suurempia kuin varfariinia yksinään käytettäessä.

Dipyridamoli suurentaa adenosiniin pitoisuutta plasmassa ja lisää sen sydän- ja verisuonivaikutuksia. Adenosiniannoksen säätämistä on siksi harkittava, jos dipyridamolin käyttöä ei voi välttää.

Dipyridamoli saattaa lisätä verenpainetta alentavien lääkkeiden hypotensiivista vaikutusta ja kumota koliiniesteraasin estäjien antikoliiniesteraasivaikutuksen ja siten mahdollisesti pahentaa myasthenia gravista.

Asetyyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö saattaa lisätä verensokeria alentavien lääkeaineiden vaikutusta ja metotreksaatin toksisuutta. Metotreksaatin samanaikainen käyttö annoksina > 15 mg/viikko on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Pienempiä annoksia käytettäessä verenkuvaa on tutkittava viikoittain ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Tehostettua seuranta suositellaan, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, samoin kuin iäkkäillä.

Asetyyylisalisyylihapo saattaa vähentää spironolaktonin natriureettista vaikutusta ja estää urikosuuristen lääkeaineiden (esim. probenesidin, sulfipyratsonin) vaikutusta.

Siitä on kokeellista näyttöä, että ibuprofeeni häiritsee asetyyylisalisyylihapon trombosyyttien syklo-oksigenaasia estävää vaikutusta. Tämä yhteisvaikutus saattaa vähentää asetyyylisalisyylihapon hyödyllisiä sydän- ja verisuonivaikutuksia, mutta näyttö tästä ei ole varmaa. Koska tulehduskipulääkkeiden ja asetyyylisalisyylihapon samanaikaisen käytön tiedetään lisäävän ruoansulatuselimistön toksisuutta, tätä yhdistelmää on vältettävä aina, kun se on mahdollista. Kun tällaisen yhdistelmän käyttö on tarpeen, ruoansulatuselimistön ja sydän- ja verisuonitautien riskin tasapaino on huomioitava.

Orisantin-valmistetta ei saa ottaa samaan aikaan alkoholijuomien kanssa, koska alkoholi saattaa nopeuttaa dipyridamolin vapautumisnopeutta säädellysti vapauttavista kapseleista.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

On vain vähän tietoja dipyridamolin ja asetyyylisalisyylihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin mukaan lukien asetyyylisalisyylihapon (aspiriini) käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi altistaa:

- sikiön:
  - o sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
  - o munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen
  - o verihutaleiden toiminnan estymiselle
- sekä äidin ja vastasyntyneen raskauden lopussa:
  - o mahdollisesti vuotoajan pidentymiselle (aggregaatiota estävä vaikutus, joka voi ilmetä aivan pienilläkin annoksilla)
  - o kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Nämä vaikutukset häviävät hoidon lopettamisen jälkeen.

Asetyylisalisyylihapon käyttö 5 päivän sisällä ennen laskettua aikaa lisää äidin ja sikiön/vastasyntyneen verenvuototaipumusta.

Orisantin-hoitoa ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

#### Imetys

Dipyridamoli ja salisylaattit erittyvät rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvien haittavaikutuksien mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Tämän vuoksi päätös imetyksen lopettamisesta tai Orisantin-lääkityksen keskeyttämisestä on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyöty lapselle ja hoidon hyöty äidille.

#### Hedelmällisyys

Tällä lääkeyhdistelmällä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia eikä peri-postnataalikauden kattavia tutkimuksia.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Orisantin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Dipyridamoli/asetyylisalisyylivalmisteen haittavaikutuksia selvitettiin kahdessa suuressa tutkimuksessa (ESPS-2, PRoFESS), joihin osallistui yhteensä 26 934 potilasta, joista 11 831 sai dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää. Haittavaikutuksiksi on sisällytetty myös spontaaniraportoinnista ne tapahtumat, jotka saatujen tietojen ja näytön perusteella voitiin luokitella haittavaikutuksiksi.

Koodijärjestelmän rakenteen vuoksi verenvuototapahtumat on jaettu useaan elinjärjestelmäluokkaan; verenvuodot on siksi kuvattu yhteenvetona taulukossa 1.

Taulukko 1. Verenvuototapahtumat eriteltynä mihin tahansa verenvuotoon, merkittävään verenvuotoon, kallonsisäisiin verenvuotoihin ja maha-suolikanavan verenvuotoihin

	ESPS-2		PRoFESS
	Dipyridamoli / asetyylisalisyylihappo	Lumelääke	Dipyridamoli / asetyylisalisyylihappo
Hoidetut potilaat (N (%))	1 650 (100)	1 649 (100)	10 055 (100)

Keskimääräinen altistus (vuosina)	1,4		1,9
Mikä tahansa verenvuoto (%)	8,7	4,5	5,3
Merkittävä verenvuoto (%)	1,6	0,4	3,3
Kallonsisäinen verenvuoto (%)	0,6	0,4	1,2*
Maha-suolikanavan verenvuoto (%)	4,3	2,6	1,9
* PRoFESS: kallonsisäinen verenvuoto (1,0 %) ja silmänsisäinen verenvuoto (0,2 %)			

Dipyridamolin/asetyylisalisyylihapon haittavaikutukset elinjärjestelmittäin:

Yleisyys: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia		Trombosytopenia (vähentynyt trombosyyttimäärä) Piilevästä maha-suolikanavan verenvuodosta johtuva raudanpuutos-anemia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysreaktiot: Ihottuma Urtikaria Vaikea bronkospasmi Angioedeema			
Hermosto	Päänsärky Heitehuimaus	Kallonsisäinen verenvuoto Migreenin kaltainen päänsärky			
Silmät			Silmän verenvuoto (silmänsisäinen verenvuoto)		
Sydän		Sepelvaltimotaudin oireiden paheneminen (sepelvaltimotauti) Synkopee	Takykardia		

Verisuonisto			Hypotensio Kuumat aallot		
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto			
Ruuan- sulatus- elimistö	Ruoansulatus- elimistön häiriöt (vaivat keski- ylävatsassa) Ripuli Pahoinvointi Vatsakipu	Oksentelu Ruoansulatus- elimistön verenvuoto (vaikea-asteinen)	Maha- ja pohjukaissuoli- haava	Erosiivinen gastriitti	
Iho ja ihonalainen kudos					Ihon verenvuoto: Ruhjevamma Mustelmat Hematooma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky			
Tutkimukset					Pidentynyt verenvuotoaika
Vammat ja myrkytykset					Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto Leikkaukseen liittyvä verenvuoto

Dipyridamolin ja asetyyლისისყილიჰაპონ yhdistelmän käytössä raportoitujen haittavaikutusten lisäksi seuraavassa luetellaan haittavaikutuksia, joita on havaittu yksittäin dipyridamolia tai asetyyლისისყილიჰაპონä käytettäessä. Näitä haittavaikutuksia ei ole kuitenkaan vielä havaittu dipyridamolin ja asetyyლისისყილიჰაპონä yhdistelmää käytettäessä.

#### Dipyridamoli:

Dipyridamolia yksinään käytettäessä on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Dipyridamolia on osoitettu esiintyvän sappikivissä (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

#### Asetyyლისისყილიჰაპონ:

Asetyyლისისყილიჰაპონä käytettäessä on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

#### *Veri ja imukudos*

Yleistynyt suonensisäinen hyytyminen, koagulopatia

#### *Immuunijärjestelmä*

Anafylaktiset reaktiot (etenkin astmapotilailla)

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Hypoglykemia (lapsilla), hyperglykemia, jano, elimistön kuivuminen, hyperkalemia, metabolinen asidoosi, respiratorinen alkaloosi

#### *Psyykkiset häiriöt*

Sekavuustila

*Hermosto*

Kiihtyneisyys, aivoedeema, letargia, kouristukset

*Kuulo ja tasapainoelin*

Tinnitus, kuurous

*Sydän*

Sydämen rytmihäiriöt

*Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Hengenahdistus, ikenien verenvuoto, kurkunpään turvotus, hyperventilaatio, keuhkoedeema, takypnea

*Ruoansulatuselimistö*

Mahahaavan puhkeaminen, pohjukaissuolihaavan puhkeaminen, meleena, verioksemmus, haimatulehdus

*Maksa ja sappi*

Hepatiitti, Reyen oireyhtymä

*Iho ja ihonalainen kudos*

Monimuotoinen punavihoittuma

*Luusto, lihakset ja sidekudos*

Rabdomyolyyysi

*Munuaiset ja virtsatiet*

Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen munuaistulehdus, munuaisnystykuolio, proteinuria

*Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat*

Pitkittynyt raskaus, pitkittynyt synnytys, vastasyntyneen vauvan pieni koko, kuolleena syntyminen, raskaudenaikainen verenvuoto, synnytyksen jälkeinen verenvuoto

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Kuume, hypotermia

*Tutkimukset*

Epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa, lisääntynyt veren virtsahappopitoisuus (voi aiheuttaa kihtikohtauksia), pitkittynyt protrombiiniaika

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Dipyridamolin ja asetyyliisalisyylihapon annossuhteen vuoksi dipyridamolilyliannoksen oireet ja löydökset ovat todennäköisesti vallitsevia yliannostuksen yhteydessä.

Dipyridamolin yliannostustapauksia on havaittu vähän, joten siitä on vähän kokemusta.

Odotettavissa olevia oireita ovat mm. lämmön tunne, punastelu, hikoilu, sydämen sykkeen kiihtyminen, levottomuus, heikotuksen tunne, huimaus ja rintakivut. Verenpaineen laskua ja takykardiaa voidaan havaita.

Salisyalaattimyrkytys liittyy tavallisesti pitoisuuksiin  $> 350$  mg/l (2,5 mmol/l) plasmassa. Useimmat aikuisten kuolemantapaukset esiintyivät pitoisuuksilla  $> 700$  mg/l (5,1 mmol/l). Kerta-annoksen ollessa alle 100 mg/kg vakava myrkytys on epätodennäköinen.

Salisyalaattilyliannoksen yleisiä oireita ovat oksentelu, nestehukka, tinnitus, kierto huimaus (vertigo), kuurous, hikoilu, lämpimät raajat, joissa hakkaava pulssi, tihtentynyt hengitystaajuus ja hyperventilaatio. Useimmissa tapauksissa esiintyy myös jonkinasteisia happo-emästasapainon häiriöitä.

Sekamuotoinen respiratorinen alkaloosi ja metabolinen asidoosi, johon liittyy normaali tai korkea valtimoveren pH (normaali tai pienentynyt vetyionipitoisuus), on tavallinen aikuisilla ja yli 4-vuotiailla lapsilla. Neljävuotiailla ja nuoremmilla lapsilla dominoiva metabolinen asidoosi ja siihen liittyvä matala valtimoveren pH (kohonnut vetyionipitoisuus) on yleinen. Asidoosi saattaa lisätä salisyalaatin siirtymistä veri-aivoesteen läpi.

Salisyalaattimyrkytyksen melko harvinaisia oireita ovat veren oksentaminen, korkea kuume, hypoglykemia, hypokalemia, trombosytopenia, suurentunut INR-/PTR-arvo, suonensisäinen hyytyminen, munuaisten toimintahäiriö ja ei-sydänperäinen keuhkoedeema. Keskushermosto-oireet, kuten sekavuus, desorientaatio, kooma ja kouristukset, ovat harvinaisempia aikuisilla kuin lapsilla.

Heitehuimaus ja korvien soiminen voivat olla yliannoksen oireita etenkin iäkkäillä potilailla.

### Hoito

Ksantiinijohdokset (esim. aminofylliini) voivat kumota dipyridamolilyliannoksen hemodynaamiset vaikutukset. Koska dipyridamoli jakautuu laajasti kudoksiin ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta, tehostetut toimenpiteet sen poistamiseksi elimistöstä eivät todennäköisesti ole tehokkaita.

Salisyalaattimyrkytyksen yhteydessä aikuisille, jotka tulevat hoitoon tunnin kuluessa annoksen  $> 250$  mg/kg ottamisesta, on annettava lääkehiiltä. Plasman salisyalaattipitoisuus on mitattava, mutta myrkytyksen vaikeusastetta ei voi määrittää yksinomaan tämän perusteella, vaan myös kliiniset ja biokemialliset oireet on otettava huomioon. Virtsan muuttaminen emäksiseksi antamalla 1,26-prosenttista natriumbikarbonaattia tehostaa eliminaatiota. Virtsan pH-arvoa on seurattava. Metabolinen asidoosi korjataan antamalla laskimoon 8,4-prosenttista natriumbikarbonaattia (seerumin kaliumipitoisuus on ensin tarkistettava). Pakotettua diureesia ei saa käyttää, koska se ei tehosta salisyalaatin poistumista elimistöstä ja saattaa aiheuttaa keuhkoedeemaa.

Vaikea-asteisen myrkytyksen hoitoon suositellaan hemodialyysia ja sitä on harkittava, jos potilaan plasman salisyalaattipitoisuus on  $> 700$  mg/l (5,1 mmol/l) tai pitoisuus on pienempi ja siihen liittyy vaikea-asteisia kliinisiä tai metabolisia oireita. Alle 10-vuotiaiden ja yli 70-vuotiaiden salisyalaattitoksisuusriski on suurentunut ja he saattavat tarvita dialyysihoitoa jo varhaisemmassa vaiheessa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: B01AC30.

#### Vaikutusmekanismi

Asetyylisalisyylihapon ja dipyridamolin yhdistelmän antitromboottinen vaikutus perustuu niiden erilaisiin biokemiallisiin mekanismeihin. Asetyylisalisyylihapo inaktivoi kumoutumattomasti verihiutaleiden syklo-oksigenaasientsyymin ja estää siten tromboksaani A<sub>2</sub>:n muodostumisen. Tromboksaani A<sub>2</sub> on voimakas trombosyyttiaggregaation ja vasokonstriktion indusoija.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Dipyridamoli estää adenosiinin pääsyä erytrosyytteihin, verihiutaleisiin ja endoteelisoluihin *in vitro* ja *in vivo*. Eston voimakkuus on enintään noin 80 % ja se on terapeuttisilla pitoisuuksilla (0,5–2 mikrog/ml) annosriippuvaista. Tämän seurauksena adenosiinipitoisuus suurenee paikallisesti, mikä vaikuttaa verihiutaleen A<sub>2</sub>-reseptoriin ja stimuloi verihiutaleen adenyylaattisyklaasia ja suurentaa siten verihiutaleen cAMP-pitoisuuksia.

Tämän seurauksena trombosyyttiaggregaatio estyy vasteena erilaisiin ärsykkeisiin, joita ovat mm. trombosyyttiä aktivoiva tekijä (platelet activating factor, PAF), kollageeni ja adenosiinidifosfaatti (ADP). Vähentynyt trombosyyttiaggregaatio pienentää trombosyyttikulutusta kohti normaalia. Adenosiinilla on lisäksi verisuonia laajentava vaikutus, joka on yksi niistä mekanismeista, joilla dipyridamoli laajentaa verisuonia.

Dipyridamolin on osoitettu vähentävän aivohalvauspotilailla protromboottisten pintaproteiinien (PAR-1: trombiinireseptori) tiheyttä verihiutaleissa sekä vähentävän C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja von Willenbrand -tekijän (vWF) pitoisuuksia. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että dipyridamoli estää selektiivisesti verihiutaleiden ja monosyyttien yhteisvaikutuksesta syntyviä tulehdusta aiheuttavia sytokiinejä (MCP-1 ja MMP-9). Dipyridamoli estää eri kudoksissa fosfodiesteraasia (PDE).

Vaikka cAMP-PDE:n estyminen on vähäistä, dipyridamoli estää terapeuttisina pitoisuuksina cGMP-PDE:tä ja lisää siten EDRF:n (endoteeliperäinen relaksoiva tekijä, joka on tunnistettu nitriittioksidiksi) aiheuttamaa cGMP:n määrän lisääntymistä.

Dipyridamoli lisää t-PA:n vapautumista mikrovaskulaarisista endoteelisoluista ja sen on osoitettu voimistavan annoksesta riippuvasti endoteelisolujen antitromboottisia ominaisuuksia veritulppien muodostumisessa viereisessä subendotelialisessa matriksissa. Dipyridamoli on voimakas oksi- ja peroksiradikaalien sieppaaja.

Dipyridamoli stimuloi lisäksi endoteelin prostasykliinin biosynteesiä ja vapautumista ja vähentää subendotelialisten rakenteiden trombogeenisuutta lisäämällä suojaavan välittäjäaineen 13-HODE (13-hydroksioktadekadienihappo) pitoisuutta.

Asetyylisalisyylihapo estää vain verihiutaleiden aggregaatiota, mutta dipyridamoli estää lisäksi verihiutaleiden aktivaatiota ja adheesiota. Näiden lääkkeiden käytöstä yhdistelmänä voidaan siten odottaa lisähyötyä.

#### Kliiniset lääketutkimukset:

Dipyridamolia/asetyylisalisyylihappoa (ASA) tutkittiin 2 vuotta kestäneessä lumekontrolloidussa kaksoisokkotutkimuksessa (European Stroke Prevention Study 2, ESPS2), jossa 6 602 potilaalla oli ollut iskeeminen aivohalvaus tai TIA-kohtaus kolmen kuukauden kuluessa ennen tutkimukseen tuloa. Potilaat

satunnaistettiin yhteen neljästä hoitoryhmästä: ASA/pitkävaikutteinen dipyridamoli 25 mg/200 mg, pitkävaikutteinen dipyridamoli (ER-DP) 200 mg yksinään, ASA 25 mg yksinään tai lumelääke. Potilaat saivat yhden kapselin kaksi kertaa vuorokaudessa (aamuisin ja iltaisin). Tehon arviot sisälsivät aivohalvauksen (kuolemaan johtaneen tai johtamattoman) ja kuoleman (mistä tahansa syystä) analyysit, jotka vahvisti sokkoutettu sairastuvuutta ja kuolleisuutta arvioinut ryhmä. ESPS2-tutkimuksessa dipyridamoli/asetyyilisalisyylihapo vähensi aivohalvausriskiä 22,1 % verrattuna ASA:an 50 mg/vrk yksinään ( $p = 0,008$ ) ja vähensi aivohalvausriskiä 24,4 % verrattuna pitkävaikutteiseen dipyridamoliin 400 mg/vrk yksinään ( $p = 0,002$ ). Dipyridamoli/asetyyilisalisyylihapo pienensi aivohalvausriskiä 36,8 % verrattuna lumelääkkeeseen ( $p < 0,001$ ).

ESPS2-tutkimuksen tuloksia tukee European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT). ESPRIT-tutkimuksessa [112] tutkittiin dipyridamolin 400 mg/vrk (83 % potilaista sai dipyridamolia säädellysti vapauttavana valmisteena) ja ASA:n 30–325 mg/vrk käyttöä yhdistelmänä. Tutkimuksessa yhteensä 2 739 potilasta, joilla oli valtimoperäinen iskeeminen aivohalvaus, otettiin mukaan pelkkää ASA:aa ( $n = 1 376$ ) ja ASA:n ja dipyridamolin yhdistelmää ( $n = 1 363$ ) saaneisiin ryhmiin. Ensisijainen päätetapahtuma oli verisuoniperäisen kuoleman, kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen, kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin tai vakavan verenvuotokomplikaation yhdistelmä. ASA:n ja dipyridamolin yhdistelmää saaneiden potilaiden ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riski pieneni 20 % ( $p < 0,05$ ) verrattuna pelkkää ASA:aa saaneeseen ryhmään (12,7 % vs. 15,7 %; riskisuhde 0,80, 95 %:n luottamusväli 0,66–0,98).

Kansainvälinen PROfESS (PREvention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) -tutkimus oli satunnaistettu, kaksinkertaisesti kaksoissokkoutettu (double-blind, double-dummy), aktiivisella aineella ja lumeella kontrolloitu, rinnakkaisryhmillä toteutettu 2x2-faktoritutkimus, jossa verrattiin dipyridamolin ja asetyyilisalisyylihapon yhdistelmää klopidogreeliin ja telmisartaaniin sekä kaltaistettuun lumelääkkeeseen aivohalvauksen estämisessä potilailla, joilla oli aiemmin ollut iskeeminen, ei-sydänemboliaperäinen aivohalvaus. Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 20 332 potilasta saamaan dipyridamolin ja asetyyilisalisyylihapon yhdistelmää ( $n = 10 181$ ) tai klopidogreeliä ( $n = 10 151$ ). Molempia lääkkeitä annettiin yhdessä normaalin lääkityksen kanssa. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika minkä tahansa tyyppisen aivohalvauksen ensimmäiseen uusiutumiseen.

Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samankaltainen kummassakin hoitoryhmässä (9,0 % dipyridamolin ja asetyyilisalisyylihapon yhdistelmällä vs. 8,8 % klopirogreelillä; riskisuhde 1,01, 95 %:n luottamusväli 0,92–1,11). Dipyridamolin ja asetyyilisalisyylihapon yhdistelmää ja klopidogreeliä saaneiden ryhmien välillä ei havaittu merkitsevää eroa useiden muiden ennalta määriteltujen keskeisten päätetapahtumien osalta, joita olivat mm. aivohalvauksen uusiutumisen, sydäninfarktin ja verisuoniperäisen kuoleman yhdistelmä (13,1 % kummassakin hoitoryhmässä; riskisuhde 0,99, 95 %:n luottamusväli 0,92–1,07) ja aivohalvauksen uusiutumisen ja voimakkaan verenvuodon yhdistelmä (11,7 % dipyridamolin ja asetyyilisalisyylihapon yhdistelmää saaneilla vs. 11,4 % klopidogreeliä saaneilla; riskisuhde 1,03, 95 %:n luottamusväli 0,95–1,11). Toiminnallista neurologista hoitotulosta arvioitiin 3 kuukautta aivohalvauksen uusiutumisen jälkeen Modified Rankin Scale (MRS) -asteikolla eikä dipyridamolin ja asetyyilisalisyylihapon yhdistelmän ja klopidogreelin välillä havaittu MRS-jakaumassa merkitsevää eroa ( $p = 0,3073$  Cochran-Armitage-lineaarisuustrenditestillä).

Useammalla ASA+ER-DP-hoitoon (4,1 %) kuin klopidogreelihoitoon (3,6 %) satunnaistetulla potilaalla esiintyi voimakas verenvuototapahtuma (riskisuhde = 1,15; 95 %:n luottamusväli 1,00; 1,32;  $p = 0,0571$ ). Hoitoryhmien välinen ero johtui lähinnä henkeä uhkaamattomien voimakkaiden verenvuotojen suuremmasta ilmaantuvuudesta ASA+ER-DP-ryhmässä (2,9 %) kuin klopidogreeliryhmässä (2,5 %), kun taas hengenvaarallisten verenvuototapahtumien ilmaantuvuus oli samankaltainen kummassakin ryhmässä (128 potilasta vs. 116 potilasta). Kallonsisäisten verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli suurempi ASA+ER-DP-ryhmässä (1,4 %) kuin klopidogreeliryhmässä (1,0 %), jolloin riskisuhde oli 1,42 (95 %:n luottamusväli 1,11, 1,83) ja p-arvo oli 0,0062. Hoitoryhmien välinen ero johtui lähinnä

hemorragisten aivohalvausten suuremmasta ilmaantuvuudesta ASA+ER-DP-ryhmässä (0,9 % vs. klopidogreeliryhmässä 0,5 %).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Dipyridamolin pitkävaikutteisten pellettien ja asetyylisalisylihapon välillä ei esiinny mainittavia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Orisantin-valmisteen farmakokinetiikka kuvastaa siksi erillisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaa.

### Dipyridamoli

(Suurin osa farmakokineettisistä tiedoista viittaa terveisiin vapaaehtoisin koehenkilöihin).

Dipyridamolin kinetiikka on annoslineaarinen koko terapeuttisella annosalueella.

Dipyridamolia sisältävät säädellysti vapauttavat kapselit kehitettiin pitkäaikaiskäyttöön pellettien kehittämisen myötä. Dipyridamolin pH-riippuvainen liukoisuus, joka estää sen hajoamisen ruoansulatuselimistön alemmissa osissa (missä pitkäkestoisesti lääkeainetta vapauttavan valmisteen on edelleen vapautettava aktiivista ainetta), ratkaistiin yhdistämällä valmisteeseen viinihappo. Pitkävaikutteisuus saavutettiin diffuusiokalvolla, joka ruiskutetaan pellettien päälle.

Vakaassa tilassa tehdyt eri kinetiikkatutkimukset osoittivat, että kaikki säädellysti vapauttavan valmisteen farmakokineettisiä ominaisuuksia kuvaavat farmakokineettiset parametrit ovat joko ekvivalentteja tai hieman parempia kaksi kertaa vuorokaudessa otettavissa säädellysti dipyridamolia vapauttavissa kapseleissa verrattuna dipyridamolitabletteihin, joita otetaan kolme/neljä kertaa vuorokaudessa. Hyötyosuus on hieman suurempi, huippupitoisuudet ovat samankaltaiset, alimmat pitoisuudet ovat huomattavasti suuremmat ja huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen vaihtelu on vähäisempää.

### *Imeytyminen*

Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 70 %. Koska ensikierron metaboliassa elimistöä poistuu noin kolmasosa annetusta annoksesta, asetyylisalisylihappoa sisältävän säädellysti vapauttavan kapselinantamisen jälkeen dipyridamolin voidaan odottaa imeytyvän lähes täysin.

Dipyridamolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–3 tunnin kuluessa asetyylisalisylihapon 400 mg:n vuorokausiannoksen (200 mg kaksi kertaa päivässä annettuna) annon jälkeen. Ruoka ei vaikuta oleellisesti asetyylisalisylihappoa sisältävien säädellysti vapauttavien kapseleiden sisältämän dipyridamolin farmakokinetiikkaan.

### *Jakautuminen*

Koska dipyridamoli on erittäin lipofiilinen, log P 3,92 (n-oktanoli/0.1n, NaOH), se jakautuu useisiin elimiin.

Dipyridamoli jakautuu eläimillä lähinnä maksaan, ja seuraavaksi keuhkoihin, munuaisiin, pernaan ja sydämeen. Vaikka dipyridamolin ensisijaista jakautumista ihmisellä ei ole tutkittu, dipyridamolia on raportoitu laajasti esiintyneen suun kautta tapahtuneen annon jälkeen lähinnä ihmisen maksassa, munuaisissa ja sydämessä.

Näennäinen jakautumistilavuus keskustilassa ( $V_c$ ) on noin 5 l (samankaltainen kuin plasman tilavuus). Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on noin 100 l, mikä kuvastaa jakautumista eri tiloihin.

Lääke ei läpäise veri-aivoestettä merkittävässä määrin.

Dipyridamolista sitoutuu proteiineihin noin 97–99 %. Se sitoutuu pääasiassa alfa-1-happamaan glykoproteiiniin ja albumiiniin.

Kun lääkeaineen soluunoton aktiivinen kuljettaja ihmisen istukassa, BCPR, on läsnä, dipyridamoli saattaa siirtyä sikiöön.

#### *Biotransformaatio*

Dipyridamoli metaboloituu maksassa. Dipyridamoli metaboloituu pääasiassa konjugoitumalla glukuronihapon kanssa, jolloin muodostuu lähinnä monoglukuronidia ja vain pieniä määriä diglukuronidia. Plasmassa noin 80 % kokonaismäärästä on kanta-ainetta ja 20 % kokonaismäärästä on monoglukuronidina. Dipyridamolien glukuronidien farmakodynaaminen aktiivisuus on huomattavasti heikompi dipyridamoliin verrattuna.

#### *Eliminaatio*

Suun kautta tapahtuvan annon yhteydessä vallitseva puoliintumisaika on noin 40 minuuttia samoin kuin laskimoon tapahtuvan annon yhteydessä.

Kanta-aineen erittyminen munuaisten kautta on hyvin vähäistä (< 0,5 %). Virtsaan erittyy vähän (5 %) glukuronidimetaboliittia. Metaboliitit erittyvät pääasiassa (noin 95 %) sapen kautta ulosteeseen, ja enterohepaattisesta uudelleenkierrosta on jonkin verran näyttöä.

Kokonaispuhdistuma on noin 250 ml/min ja valmisteen keskiviipymä elimistössä on keskimäärin noin 11 tuntia (mikä muodostuu sisäisestä keskiviipymästä noin 6,4 h ja keskimääräisestä imeytymisajasta 4,6 h).

Samoin kuin laskimoon annettaessa eliminaation terminaalisen puoliintumisaikan on havaittu pidentyvän noin 13 tuntiin.

Tämän terminaalisen eliminaation vaiheen merkitys on suhteellisen vähäinen, koska se muodostaa pienen osan kokonais-AUC-arvosta, minkä osoittaa se, että vakaa tila saavutetaan 2 vuorokaudessa otettaessa säädellysti vapauttavia kapseleita kaksi kertaa vuorokaudessa. Lääkeaine ei kumuloidu merkittävästi elimistöön toistuvassa annossa.

#### *Kinetiikka iäkkäillä*

Dipyridamolipitoisuudet iäkkäiden tutkimuspotilaiden (> 65-vuotiaiden) plasmassa (AUC-arvon perusteella) olivat noin 50 % suuremmat tabletteja käytettäessä ja noin 30 % suuremmat otettaessa dipyridamolien ja asetyyლისalisyylihapon yhdistelmää sisältäviä säädellysti vapauttavia kapseleita kuin nuoremmilla (< 55-vuotiailla) tutkimuspotilailla. Tämä ero johtuu pääasiassa vähentyneestä puhdistumasta; imeytyminen vaikuttaa olevan samankaltaista.

ESPS2-tutkimuksessa havaittiin plasman pitoisuuksien suurentuneen iäkkäillä potilailla samalla tavoin säädellysti dipyridamolia vapauttavia kapseleita ja dipyridamolien ja asetyyლისalisyylihapon yhdistelmää käytettäessä.

#### *Kinetiikka munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla*

Koska munuaispuhdistuma on hyvin vähäistä (5 %), farmakokinetiikan ei odoteta muuttuvan munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. ESPS2-tutkimuksessa ei havaittu dipyridamolien tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikassa muutoksia, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma oli noin 15 ml/min - > 100 ml/min, kun tiedot korjattiin iän mukaan.

#### *Kinetiikka maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla*

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu muutoksia plasman dipyridamolipitoisuuksissa, mutta (farmakodynaamisesti matala-aktiivisten) glukuronidien havaittiin lisääntyneen. Dipyridamolin annosrajoitukset eivät siksi ole tarpeen, jos maksan toimintahäiriöstä ei ole kliinistä näyttöä.

### Asetyyლისალისილიჰაპო

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otettu asetyyლისალისილიჰაპო imeytyy nopeasti ja täydellisesti mahasta ja suolistosta. Noin 30 % asetyyლისალისილიჰაპოannoksesta hydrolysoituu presysteemisesti salisyylilhapoksi. Dipyridamolin ja asetyyლისალისილიჰაპონ (25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdistelmänä otetun asetyyლისალისილიჰაპონ 50 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30 minuutin kuluttua kunkin annoksen ottamisesta, ja asetyyლისალისილიჰაპონ vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa on noin 360 ng/ml. Salisyylilhapon huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 60–90 minuutin kuluttua ja se on noin 1 100 ng/ml. Ruoka ei vaikuta oleellisesti Orisantin-valmisteen sisältämän asetyyლისალისილიჰაპონ farmakokinetiikkaan.

#### *Jakautuminen*

Asetyyლისალისილიჰაპო muuntuu nopeasti salisyylaatiksi, mutta on plasmassa vallitseva muoto ensimmäisen 20 minuutin ajan suun kautta tapahtuneen annon jälkeen.

Asetyyლისალისილიჰაპო pitoisuus pienenee plasmassa nopeasti, ja sen puoliintumisaika on noin 15 minuuttia. Sen pääasiallinen metaboliitti, salisyylilhapo, sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Sitoutuminen on pitoisuudesta riippuvaista (nonlineaarista). Pienillä pitoisuuksilla (< 100 µg/ml) noin 90 % salisyylilhaposta sitoutuu albumiiniin. Salisyylaatit jakautuvat laajasti kaikkiin kudoksiin ja elimistön nesteisiin, keskushermosto, rintamaito ja sikiön kudokset, mukaan lukien.

#### *Biotransformaatio*

Asetyyლისალისილიჰაპო metaboloituu nopeasti epäspesifisten esteraasien välityksellä salisyylilhapoksi. Salisyylilhapo metaboloituu salisyyluurilhapoksi, salisyylifenoliglukuronidiksi, salisyyliasyyloglukuronidiksi ja vähemmässä määrin gentisiinilhapoksi ja gentisuurilhapoksi. Pääasiallisten metaboliittien, salisyyluurilhapon ja salisyylifenoliglukuronidin, muodostuminen kyllästyy helposti ja noudattaa Michaelis-Mentenin kinetiikkaa; muut metaboliareitit ovat ensimmäisen asteen prosesseja.

#### *Eliminaatio*

Asetyyლისალისილიჰაპონ eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 15–20 minuuttia. Pääasiallisen metaboliitin, salisyylilhapon, eliminaation puoliintumisaika on pienillä annoksilla (esim. 325 mg) 2–3 tuntia, joka saattaa pidentyä suuremmilla annoksilla 30 tuntiin nonlinearisen metabolian ja plasman proteiineihin sitoutumisen seurauksena.

Yli 90 % asetyyლისალისილიჰაპosta erittyy munuaisten kautta metaboliitteina. Muuttumattomana aineena virtsaan erittyvä salisyylilhapofraktio suurenee annoksen suurenemisen myötä ja kokonaissalisyylaatin munuaispuhdistuma suurenee samoin, kun virtsan pH nousee.

#### *Kinetiikka munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla*

Munuaisten toimintahäiriö: asetyyლისალისილიჰაპო on vältettävä, jos potilaalla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (glomerulusfiltraationopeus alle 10 ml/min). Plasman kokonaispitoisuuden ja salisyylilhapon sitoutumattoman fraktion on raportoitu suurentuneen.

#### *Kinetiikka maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla*

Maksan vajaatoiminta: asetyyლისალისილიჰაპო on vältettävä, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta. Salisyylilhapon sitoutumattoman fraktion on raportoitu suurentuneen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Dipyridamolia ja asetyyylisalisyylihappoa on tutkittu erikseen laajasti eläinmalleissa eikä kliinisesti merkityksellisiä löydöksiä ole havaittu annoksilla, jotka vastaavat ihmisille annettavia terapeutisia annoksia. Suurilla emolle toksisilla asetyyylisalisyylihappoannoksilla rotilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin sikiötoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia. Näihin tutkimuksiin ei sisällynyt toksikokineettisiä arvioita.

Dipyridamolin ja asetyyylisalisyylihapon yhdistelmällä suhteessa 1:4 tehdyssä tutkimuksessa todettiin additiivisia, mutta ei toksisuutta voimistavia vaikutuksia. Dipyridamolin ja asetyyylisalisyylihapon yhdistelmää suhteessa 1:0,125 kerta-annostutkimuksessa saaneilla rotilla todettiin vastaavia tuloksia kuin valmisteita suhteessa 1:4 käytettäessä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Dipyridamolipelletit:

Viihihappo  
Hypromelloosi  
Akaasiakumi  
Talkki  
Povidoni  
Metakryylihappo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2)  
Hypromelloosiftalaatti  
Dimetikoni 350  
Triasetiini  
Steariinihappo

#### Asetyyylisalisyylihappotabletti:

Selluloosa, mikrokiteinen  
Laktoosi  
Maissitärkkelys, esigelatinoitu  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Steariinihappo

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi,  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Kinoliinikeltainen alumiinilakka (E104)  
Soijalesitiini (E322)  
Ksantaanikumi (E415)

#### Kapselin kuori:

Liivate  
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)  
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)  
Uuskokkiini (E124)  
Patenttisininen V (E131)  
Kinoliinikeltainen (E104)  
Paraoranssi (E110)  
Titaanidioksidi (E171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta

Purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 50 päivää.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Valkoinen HDPE-purkki, jossa turvasuljin ja joka sisältää molekyyliseulasta valmistetun kuivausaineen.

Pakkaus koot 30, 30 (näytepakkaus), 50, 60 (2 x 30) ja 100 (2 x 50) kapselia.

Valkoinen HDPE-purkki, jossa turvasuljin ja kuivausaineena piidioksidigeelityynypussi.

Pakkaus koot 50, 60 ja 100 (2 x 50) kapselia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

29885

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.10.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.7.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orisantin 200 mg/25 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 200 mg dipyridamol och 25 mg acetylsalicylsyra.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

En kapsel innehåller 29,2 mg laktos, 0,8 mg metylparahydroxybensoat (E218), 0,2 mg propylparahydroxybensoat (E216), 0,04 mg sojalecitin (E322), 0,007 mg nykockin (E124) och 0,06 mg paraorange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel med modifierad frisättning, hård

Kapseln innehåller acetylsalicylsyra med normal frisättning och dipyridamol med modifierad frisättning.

Kapsel med orange överdel och vit till benvit underdel.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sekundär prevention av ischemisk stroke och transitoriska ischemiska attacker.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Pediatrisk population*

Orisantin är inte rekommenderad för barn då data för säkerhet, effekt och dosering saknas.

##### *Vuxna och äldre*

Rekommenderad dos är en kapsel två gånger dagligen, vanligen morgon och kväll.

##### *Alternativ behandling vid icke tolererbar huvudvärk*

I händelse av icke tolererbar huvudvärk vid behandlingsstart, byt till en kapsel vid sänggående och lågdos acetylsalicylsyra på morgonen. Eftersom det saknas långtidsdata (*outcome data*) vid denna regim och huvudvärk ofta inte är ett problem när behandlingen fortsätter, ska patienten återgå till den vanliga doseringen så snart som möjligt, oftast inom en vecka.

##### *Njursvikt*

Då läkemedlet innehåller acetylsalicylsyra är Orisantin kontraindicerat hos patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iaktas hos patienter med lätt till måttlig njursvikt (se avsnitt 4.4).

#### *Leversvikt*

Då läkemedlet innehåller acetylsalicylsyra är Orisantin kontraindicerat hos patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iaktas hos patienter med lätt till måttlig leversvikt (se avsnitt 4.4).

#### *Alkohol*

Orisantin kapslar bör inte tas vid samma tidpunkt som alkoholhaltig dryck (se avsnitt 4.5).

#### Administreringsätt

För oral användning.

Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med ett glas vatten, utan att tuggas.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot salicylater
- Jordnöts- eller sojaallergi
- Historia av hemorragisk cerebrovaskulär händelse
- Gastrointestinala symtom eller patienter som har upplevt magsmärtor när det tidigare använda detta läkemedel
- Aktivt magsår och/eller gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4)
- Svår lever- eller njursvikt
- Ökad blödningsbenägenhet eller koaguleringsjukdomar såsom blödarsjuka och hypoprotrombinemi
- Glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD-brist/Favism)
- Metotrexat som används vid doser högre än 15 mg per vecka (se avsnitt 4.5)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

I likhet med andra trombocyttaggregationshämmare, bör Orisantin användas med försiktighet till patienter med förhöjd blödningsrisk på grund av risken för blödning. Patienter bör följas noggrant för eventuella tecken på blödning, inklusive ockult blödning.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med läkemedel som kan öka risken för blödning, såsom trombocytthämmande medel (t ex klopidogrel, tiklopidin) eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), se avsnitt 4.5.

Huvudvärk och migränliknande huvudvärk som kan uppträda särskilt i början av Orisantin behandlingen bör inte behandlas med acetylsalicylsyra i analgetiska doser.

Dipyridamol har vasodilaterande effekt och ska därför användas med försiktighet till patienter med svår koronarsjukdom, t ex instabil angina och/eller nyligen genomgången hjärtinfarkt, subvalvulär aortstenos eller hemodynamisk instabilitet (t ex okompenserad hjärtinsufficiens).

Patienter som behandlas regelbundet med oralt Orisantin ska inte behandlas med intravenöst dipyridamol. Enligt klinisk erfarenhet ska patienter som behandlas med oralt dipyridamol, och som ska genomgå farmakologiskt stresstest med intravenöst dipyridamol, avbryta behandlingen med oralt intaget dipyridamol 24 timmar före stresstestet.

Hos patienter med myastenia gravis kan dosjustering av myastenibehandlingen vara nödvändig efter ändring av dipyridamoldosen (se Interaktioner).

Ett fåtal fall har rapporterats där okonjugerat dipyridamol i varierande mängd hittats i gallstenar (up till 70 % av stenens torrsvikt). Dessa patienter var äldre med stigande kolangit och hade behandlats med dipyridamol i flertalet år. Det finns dock inga bevis för att dipyridamol orsakade gallstensbildning hos dessa patienter. Det är möjligt att bakteriell deglukuronidering av konjugerat dipyridamol i galla kan vara orsaken till dipyridamolfynden i gallstenar.

På grund av innehållet av acetylsalicylsyra ska Orisantin användas med försiktighet till patienter med astma, allergisk rinit, näspolyper, kroniska eller återkommande mag- eller tolvfingertarmsbesvär, nedsatt njur- eller leverfunktion (kontraindicerat om svår nedsättning, se avsnitt 4.3).

Dessutom bör försiktighet iaktas hos vid överkänslighet mot NSAID-preparat.

Orisantin är inte indicerat för barn och tonåringar. Det finns ett möjligt samband mellan acetylsalicylsyra och Reyes syndrom när det ges till barn. Reyes syndrom är en mycket sällsynt sjukdom, som drabbar hjärnan och levern, och kan vara dödlig. Av denna anledning ska acetylsalicylsyra inte ges till barn under 16 år, om inte särskilda behov föreligger (t.ex. vid Kawasaki sjukdom).

Dosen av acetylsalicylsyra i Orisantin har inte studerats för sekundär prevention av hjärtinfarkt.

Före kirurgiska ingrepp, t.ex. tandutdragning, där det finns en ökad risk för blödning, bör utsättning av Orisantin övervägas. Normalt bör behandlingen sättas ut sju dagar före ingrepp.

#### Hjälpämnen

Orisantin kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Orisantin kapslar innehåller sojalecitin (E322). Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte använda detta läkemedel.

Orisantin kapslar innehåller färgämnenäna nykockin (E124) och paraorange (E110) som kan ge allergiska reaktioner.

Orisantin kapslar innehåller även metylparahydroxybensoat (E218) och propylparahydroxybensoat (E216) som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

När dipyridamol används i kombination med acetylsalicylsyra eller med warfarin, ska försiktighetsåtgärder, varningar och tolerans för dessa preparat observeras.

Acetylsalicylsyra har visat sig förstärka effekten av antikoagulantia (t.ex. kumarinderivat och heparin), trombocythämmande läkemedel (t.ex. klopidogrel, tiklopidin) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och kan öka risken för blödning.

Acetylsalicylsyra (aspirin) kan förstärka effekten av valproinsyra och fenytoin med möjlig ökad risk för biverkningar.

Samtidigt intag av metamizol kan minska effekten av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregationen. Denna kombination bör därför användas med försiktighet hos patienter som tar en låg dos acetylsalicylsyra för hjärtskydd.

Gastrointestinala biverkningar ökar också vid samtidig behandling med acetylsalicylsyra och NSAID-preparat eller kortikosteroider och även vid kroniskt bruk av alkohol. Tillägg av dipyridamol till acetylsalicylsyra ökar inte incidensen av blödningsskomplikationer. När dipyridamol administrerades tillsammans med warfarin var antalet blödningar eller svårighetsgraden av dessa oförändrad jämfört med tillförelse av enbart warfarin.

Dipyridamol ökar plasmakoncentrationen och kardiovaskulära effekter av adenosin. Dosanpassning av adenosin bör övervägas om användning av dipyridamol är oundviklig.

Dipyridamol kan öka den hypotensiva effekten av blodtryckssänkande preparat och kan motverka effekten av kolinesterasinhibitorer och därmed försämra myastenia gravis.

Effekten av antidiabetika och toxicitet av metotrexat kan öka vid samtidig administrering av acetylsalicylsyra. Samtidig användning av metotrexat vid doser högre än 15 mg/per vecka är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Vid lägre veckodoser bör blodbildstester utföras under de första veckorna av behandlingen. Noggrannare övervakning rekommenderas vid nedsatt njurfunktion, liksom hos äldre.

Acetylsalicylsyra kan minska den natriuretiska effekten av spironolakton och motverka effekten av urinsyradrivande medel (t.ex. probenecid, sulfipyrazon).

Det finns några experimentella bevis att ibuprofen interfererar med acetylsalicylsyrans hämning av cyklooxygenas i blodplättar. Denna interaktion skulle kunna minska de positiva kardiovaskulära effekterna av acetylsalicylsyra, men bevisen för detta är inte fullständiga. Vidare, med tanke på den ökande kända risken för gastrointestinala besvär förknippat med samtidig användning av NSAID och acetylsalicylsyra, bör denna kombination undvikas i möjligaste mån. När en sådan kombination är nödvändig bör de gastrointestinala och kardiovaskulära riskerna vägas mot varandra.

Orisantin kapslar bör inte tas vid samma tidpunkt som alkohol, då alkohol kan öka frisättningshastigheten av dipyridamol från beredningen med modifierad frisättning.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från behandling av dipyridamol och acetylsalicylsyra hos gravida kvinnor. Studier på djur har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Från början av den sjätte månaden av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare inklusive acetylsalicylsyra utsätta:

- fostret för:
  - kardiopulmonell toxicitet (med för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
  - störd njurfunktion, som kan utvecklas till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten
  - hämning av trombocytfunktionen
- modern och det nyfödda barnet i slutet av graviditeten för:
  - möjlig förlängning av blödningstiden, en antiaggregerande effekt som kan förekomma även vid mycket låga doser
  - hämning av uteruskontraktioner som leder till försenad eller utdragen förlossning.

Dessa är reversibela vid utsättande av behandlingen.

Intag av acetylsalicylsyra inom 5 dagar efter beräknad födsel ger en ökad tendens till blödning hos modern och fostret/det nyfödda barnet.

Orisantin rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

#### Amning

Dipyridamol och salicylater utsöndras i modersmjölk. Negativa effekter på det ammade barnet kan inte uteslutas. Därför bör ett beslut fattas om att avbryta amningen eller avbryta/avstå från Orisantin-behandling med hänsyn till nyttan av amningen för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan.

#### Fertilitet

Fertilitetsstudier och studier som omfattar peri-postnatalperioden har inte utförts med denna kombination.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Orisantin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Två stora kliniska studier (ESPS-2, PRoFESS) med totalt 26 934 patienter inkluderade, varav 11 831 patienter som behandlades med dipyridamol/acetylsalicylsyra, användes för att utvärdera biverkningsprofilen av dipyridamol/acetylsalicylsyra. Dessutom har händelser från spontanrapportering där det kunnat påvisas att dessa är biverkningar inkluderats.

På grund av klassificeringen av kodsysteem, har blödningshändelse blivit fördelade över flera organsystemklasser, varför en sammanfattande beskrivning av blödningar finns i tabell 1 nedan.

Tabell 1. Blödningshändelser fördelade på blödning, större blödning, intrakraniell blödning och gastrointestinal blödning

	ESPS-2		PRoFESS
	Dipyridamol/ acetylsalicylsyra	Placebo	Dipyridamol/ acetylsalicylsyra
Behandlade patienter (N (%))	1 650 (100)	1 649 (100)	10 055 (100)
Behandlingstid, medel (år)	1,4		1,9
Blödning (%)	8,7	4,5	5,3
Större blödning (%)	1,6	0,4	3,3
Intrakraniell blödning (%)	0,6	0,4	1,2*
Gastrointestinal blödning (%)	4,3	2,6	1,9
* PRoFESS: intrakraniell blödning (1,0 %) och intraokulär blödning (0,2 %)			

Biverkningar av dipyridamol/acetylsalicylsyra uppdelat enligt organsystemklasser:

Biverkningsfrekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi		Trombocytopeni (reduktion av antalet blodplättar), järnbristsanemi orsakad av ockult gastrointestinal blödning	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner: utslag, urtikaria, allvarlig bronkospasm, angioödem			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Intrakraniell blödning, migränliknande huvudvärk			
Ögon			Ögon-blödning (intraokulär blödning)		
Hjärtat		Försämring av kranskärl-sjukdom (kransartär-sjukdom), synkopé	Takykardi		
Blodkärl			Hypotension, flush		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Epistaxis			
Magtarmkanalen	Dyspepsi (epigastriskt obehag), diarré, illamående, buksmärta	Kräkning, (svår) gastro-intestinal blödning	Magsår, duodenalsår	Erosiv gastrit	
Hud och subkutan vävnad					Hud-blödningar: kontusioner, ekkymos, hematom
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Myalgi			
Undersökningar					Förlängd blödningstid

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer					Blödningar efter behandlingar, blödningar i samband med operation
--	--	--	--	--	---

Förutom de biverkningar som anges för dipyridamol/acetylsalicylsyra, har även biverkningar listade nedan för de enskilda verksamma ämnena rapporterats. Dessa har dock ännu inte rapporterats för dipyridamol/acetylsalicylsyra.

Dipyridamol:

Ytterligare biverkningar som rapporterats med dipyridamol i monoterapi var följande:

Dipyridamol har visat sig kunna inlagras i gallsten (se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Acetylsalicylsyra:

Ytterligare biverkningar som rapporterats med acetylsalicylsyra i monoterapi var följande:

*Blodet och lymfsystemet:*

Disseminerad intravaskulär koagulation, koagulopati

*Immunsystemet:*

Anafylaktiska reaktioner (särskilt hos patienter med astma)

*Metabolism och nutrition:*

Hypoglykemi (barn), hyperglykemi, törst, dehydrering, hyperkalemi, metabolisk acidosis, respiratorisk alkalos

*Psykiska störningar:*

Förvirringstillstånd

*Centrala och perifera nervsystemet:*

Agitation, hjärnödem, letargi, konvulsioner

*Öron och balansorgan:*

Tinnitus, dövhet

*Hjärtat:*

Arytmi

*Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:*

Dyspné, gingival blödning, larynxödem, hyperventilation, lungödem, takypné

*Magtarmkanalen:*

Perforerat magsår, perforerat duodenalsår, melena, hematemes, pankreatit

*Lever och gallvägar:*

Hepatit, Reye's syndrom

*Hud och subkutan vävnad:*

Erythema exsudativum multiforme

*Muskuloskeletala systemet och bindväv:*

Rabdomyolys

*Njurar och urinvägar:*

Njursvikt, interstitiell nefrit, renal papillär nekros, proteinuri

*Graviditet, puerperium och perinatalperiod:*

Förlängd graviditet, förlängd förlossning, ”small for dates baby”, dödfödsel, antepartumblödning, postpartumblödning

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*

Feber, hypotermi

*Undersökningar*

Onormala levervärden, förhöjd urinsyra i blod (kan leda till giktattack), förlängd protrombintid

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Symtom

På grund av dosförhållandet dipyridamol och acetylsalicylsyra är överdosering sannolikt dominerat av tecken och symtom på dipyridamolöverdosering.

På grund av det låga antalet observationer, är erfarenhet av dipyridamolöverdosering begränsad.

Symtom såsom varm känsla, blodvallningar, svettningar, snabbare puls, rastlöshet, känsla av svaghet, yrsel och kärkrampbesvär kan förväntas. En sänkning av blodtrycket och takykardi kan observeras.

Salicylatförgiftning förknippas vanligtvis med plasmakoncentrationer > 350 mg/l (2,5 mmol/l). De flesta vuxna dödsfall inträffar hos patienter vars koncentrationer överskrider 700 mg/l (5,1 mmol/l). Enstaka doser mindre än 100 mg/kg är osannolikt att orsaka allvarlig förgiftning.

Symtom på salicylatöverdosering inkluderar vanligen kräkningar, uttorkning, tinnitus, yrsel, dövhet, svettning, varma extremiteter med avgränsande puls, ökad andningsfrekvens och hyperventilation. En viss grad av syra-bas störningar finns i de flesta fall.

En blandad respiratorisk alkalos och metabolisk acidosis med normal eller högt arteriellt pH (normal eller sänkt vätejonkoncentration) är vanligt hos vuxna och barn äldre än fyra år. Hos barn i åldern fyra år eller yngre, är en dominerande metabolisk acidosis med lågt arteriellt pH (förhöjd vätejonkoncentration) vanligt. Acidosis kan öka transporten av salicylat över blod-hjärnbarriären.

Mindre vanliga symtom på salicylatförgiftning inkluderar hematemes, hyperpyrexi, hypoglykemi, hypokalemi, trombocytopeni, förhöjt INR/PTR, intravaskulär koagulation, njursvikt och icke-kardiellt

lungödem. Symtom från det centrala nervsystemet såsom förvirring, desorientering, koma och kramper är mindre vanligt hos vuxna än hos barn.

Yrsel och tinnitus kan, särskilt hos äldre patienter, vara symtom på överdosering.

### Hantering

Administration av xantinderivat (t.ex. aminofyllin) kan motverka den hemodynamiska effekten av dipyridamolöverdosering. På grund av den omfattande vävnadsdistributionen och den övervägande elimineringen via levern kommer dipyridamol sannolikt inte kunna avlägsnas genom forcerade eliminationsmetoder.

Vid salicylatförgiftning bör det ges aktivt kol till vuxna inom en timme efter intag av mer än 250 mg/kg. Plasmakoncentrationen av salicylat skall mätas, även om svårighetsgraden av förgiftningen inte kan fastställas från denna ensamt och de kliniska och biokemiska symtomen måste beaktas. Eliminering ökas genom alkalisering av urin, som uppnås genom administration av 1,26 % natriumbikarbonat. Urin-pH måste övervakas. Metabolisk acidosis korrigeras med intravenös natriumbikarbonat 8,4 % (kontrollera först serumkalium). Forcerad diures ska inte användas, eftersom det inte ökar salicylatutsöndringen och kan orsaka lungödem.

Hemodialys är förstahandsval vid behandling av svår förgiftning och bör övervägas hos patienter med plasmakoncentrationer av salicylat på > 700 mg/l (5,1 mmol/l) eller lägre koncentrationer i samband med allvarliga kliniska eller metaboliska symtom. Patienter under 10 år eller över 70 år har en ökad risk för salicylatförgiftning och kan kräva dialys i ett tidigare skede.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia; Trombocytageragationshämmande medel exkl. heparin, kombinationer, ATC-kod: B01AC30.

#### Verkningsmekanism

Den antitrombotiska effekten av kombinationen dipyridamol/acetylsalicylsyra är baserad på de olika biokemiska mekanismerna som är involverade. Acetylsalicylsyra inaktiverar irreversibelt enzymet cyklooxygenas i blodplättar och därigenom förhindrar produktion av tromboxan A<sub>2</sub>, som är en kraftfull inducerare av trombocytageration och vasokonstriktion.

#### Farmakodynamisk effekt

Dipyridamol hämmar erythrocyters, trombocytters och endotelcellers upptag av adenosin *in vitro* och *in vivo*; hämningen ökar till cirka 80 % vid maximal och är dosberoende vid terapeutiska koncentrationer (0,5–2 mikrog/ml). Det leder till en lokal ökning av adenosinkoncentrationen, som via aktivering av trombocytens A<sub>2</sub>-receptor stimulerar adenylatcyklas i trombocytten, varvid nivåerna av cAMP i trombocytten ökar.

Därigenom hämmas trombocytageration som svar på olika stimuli, till exempel trombocyt-aktiverande faktor (PAF), kollagen och adenosindifosfat (ADP). Minskad trombocytageration minskar trombocytkonsumtionen mot normala nivåer. Adenosin har dessutom en vasodilaterande effekt och detta är en av mekanismerna bakom dipyridamols vasodilaterande effekt.

Hos strokepatienter har dipyridamol visat sig reducera densiteten av protrombins ytproteiner (PAR-1: trombinreceptor) på trombocytterna, samt minska nivåerna av C-reaktivt protein (CRP) och von Willebrandsfaktor (vWF). *In-vitro* undersökningar har visat att dipyridamol selektivt minskar

inflammatoriska cytokiner (MCP-1 och MMP-9) som härrör från interaktion mellan trombocyter och monocytter. Dipyridamol hämmar fosfodiesteras (PDE) i olika vävnader.

Hämningen av cAMP-PDE är svag, däremot hämmar terapeutiska nivåer av dipyridamol cGMP-PDE, vilket förstärker bildandet av cGMP som medieras av EDRF (endothelium-derived relaxing factor, även känd som kväveoxid (NO)).

Dipyridamol ökar frisättningen av t-PA från mikrovaskulära endotelceller och har på ett dosberoende sätt visats sig förstärka de antitrombotiska egenskaperna hos endotelceller vid proppbildning på närliggande subendotel. Dipyridamol är en kraftig antioxidant för syre- och peroxidradikaler.

Dipyridamol stimulerar också biosyntes och frisättning av prostacyclin från endotelet och minskar den trombogena verkan av subendoteliala strukturer genom att öka koncentrationen av den skyddande mediatorn 13-HODE (13-hydroksyoktadekadiensyre).

Medan acetylsalicylsyra endast hämmar trombocytaggregationen, hämmar dipyridamol dessutom trombocytaktivering och adhesion. Därför kan ytterligare en fördel förväntas genom att kombinera dessa läkemedel.

#### Kliniska studier:

Dipyridamol/acetylsalicylsyra studerades i en dubbelblind, placebokontrollerad 24-månaders studie (European Stroke Prevention Study 2, ESPS-2) i vilken 6 602 patienter med en sjukhistoria av ischemisk stroke eller TIA (transitorisk ischemisk attack) under de senaste 3 månaderna innan de gick in i studien. Patienterna randomiserades till en av fyra behandlingsgrupper: ASA/dipyridamol med modifierad frisättning 25 mg/200 mg, enbart dipyridamol med modifierad frisättning (ER-DP) 200 mg, enbart ASA 25 mg eller placebo. Patienterna erhöll 1 kapsel två gånger dagligen (morgon och kväll). Effektbedömning inkluderade analys av stroke (fatal eller icke fatal) och död (oberoende av orsak), i jämförelse med en kontrollgrupp med samma sjukdomspanorama och förväntad dödlighet. I ESPS-2 minskade dipyridamol/acetylsalicylsyra risken för stroke med 22,1 % jämfört med enbart ASA 50 mg/dag ( $p = 0,008$ ), och minskade risken för stroke med 24,4 % jämfört med enbart dipyridamol med modifierad frisättning 400 mg/dag ( $p = 0,002$ ). Dipyridamol/acetylsalicylsyra minskade risken för stroke med 36,8 % jämfört med placebo ( $p < 0,001$ ).

Resultaten av ESP-2 studien stöds av European/ Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) studien [112] där man studerat en kombinationsbehandling av dipyridamol 400 mg dagligen (83 % av patienterna behandlades med dipyridamol med förlängd frisättning) och ASA 30–325 mg dagligen. Totalt inkluderades 2 739 patienter som haft ischemisk stroke av arteriellt ursprung, till en grupp med enbart ASA behandling ( $n = 1\ 376$ ) och en grupp med en kombination av ASA plus dipyridamol ( $n = 1\ 363$ ). Det primära händelseutfallet var kombinerad, där död från alla vaskulära orsaker, icke-dödlig stroke, icke-dödlig hjärtinfarkt (MI) eller stora blödningskomplikationer ingick. Patienter i kombinationsgruppen (ASA plus dipyridamol) visade en 20 % riskreduktion ( $p < 0,05$ ) för det primära sammansatta effektmåttet jämfört patienter som enbart behandlades med ASA (12,7 % mot 15,7 %, hazard ratio [HR] 0,80, 95 % KI 0,66–0,98).

PROFESS (PREvention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) -studien var en randomiserad, parallellgrupp, internationell, dubbelblind, dubbel-dummy, aktiv och placebokontrollerad, 2x2 faktoriell studie för att jämföra dipyridamol/acetylsalicylsyra med klopidogrel och telmisartan med matchande placebo för att förebygga stroke hos patienter som tidigare drabbats av en ischemisk stroke av icke-kardioemboliskt ursprung. Totalt randomiserades 20 332 patienter till dipyridamol/acetylsalicylsyra ( $n = 10\ 181$ ) eller klopidogrel ( $n = 10\ 151$ ), båda givna i tillägg till ordinarie behandling. Det primära effektmåttet var tiden till första återkommande stroke av något slag.

Förekomsten av det primära effektmåttet var likartad i båda behandlingsgrupperna (9,0 % för dipyridamol/acetylsalicylsyra mot 8,8% för klopidogrel, HR 1,01, 95 % CI 0,92–1,11). Ingen signifikant skillnad mellan dipyridamol/acetylsalicylsyra- och klopidogrel-behandlingsgrupperna noterades för flera andra i förväg specificerade viktiga effektmått, däribland ett sammansatt effektmått av återkommande stroke, hjärtinfarkt eller död på grund av vaskulära orsaker (13,1 % i båda behandlingsgrupperna, HR 0,99, 95 % CI 0,92–1,07) samt ett sammansatt effektmått av återkommande stroke eller större hemorragisk händelse (11,7 % för dipyridamol/acetylsalicylsyra mot 11,4 % för klopidogrel, HR 1,03, 95 % CI 0,95–1,11). Det funktionella neurologiska resultatet 3 månader efter återkommande stroke bedömdes av Modified Rankin Scale (MRS) och ingen signifikant skillnad i fördelningen av MRS mellan dipyridamol/acetylsalicylsyra och klopidogrel observerades ( $p = 0,3073$  med Cochran-Armitage test för linjär trend).

Fler patienter som randomiserats till ASA+ER-DP (4,1 %) än med klopidogrel (3,6 %) upplevde en större hemorragisk händelse (HR = 1,15, 95 % KI 1,00; 1,32,  $p = 0,0571$ ). Skillnaden mellan behandlingsgrupperna berodde främst på den högre incidensen av icke-livshotande stora blödningar i ASA+ER-DP-gruppen (2,9 %) än i klopidogrel-gruppen (2,5 %), medan incidensen av livshotande blödningar var liknande i båda grupperna (128 patienter jämfört med 116 patienter). Den totala frekvensen intrakraniell blödning var högre i ASA+ER-DP-gruppen (1,4 %) än i klopidogrel-gruppen (1,0 %), vilket gav en HR på 1,42 (95 % KI 1,11; 1,83) med ett p-värde på 0,0062. Skillnaden mellan behandlingsgrupperna berodde främst på den högre förekomsten av hemorragisk stroke i ASA+ER-DP-gruppen (0,9 % mot klopidogrel 0,5 %).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det finns ingen nämnvärd farmakokinetisk interaktion mellan dipyridamol med modifierad frisättning och acetylsalicylsyra. Orisantins farmakokinetik reflekteras därför av farmakokinetiken för de enskilda komponenterna.

### Dipyridamol

(De flesta farmakokinetiska data avser friska frivilliga.)

Med dipyridamol, finns dos-linjäritet för alla doser som används vid behandling.

För långtidsbehandling utvecklades kapslar med dipyridamol med modifierad frisättning, formulerade som pellets. Den pH-beroende lösligheten av dipyridamol, vilket förhindrar upplösning i de nedre delarna av magtarmkanalen (där depåpreparat fortfarande måste frisätta den aktiva beståndsdel), övervanns genom kombination med vinsyra. Den förlängda frisättningen uppnås genom ett diffusionsmembran, som sprayats på pelletarna.

Olika kinetiska studier vid steady state visade att alla farmakokinetiska parametrar som är lämpliga för att karakterisera de farmakokinetiska egenskaperna hos beredningar med modifierad frisättning antingen är lika eller något bättre med dipyridamol med modifierad frisättning kapslar som administreras 2 gånger dagligen jämfört med dipyridamol tabletter som administrerade 3 gånger dagligen/4 gånger dagligen. Biotillgängligheten är något större, toppkoncentrationerna är likartade, dalkoncentrationer är betydligt högre och topp-dal-fluktuationer minskas.

### *Absorption*

Den absoluta biotillgängligheten är omkring 70 %. Då första passage-elimination tar bort ca en tredjedel av den administrerade dosen, kan en nästan fullständig absorption av dipyridamol efter oral administration av dipyridamol/acetylsalicylsyra kapslar med modifierad frisättning förmodas.

Maximala plasmakoncentrationer av dipyridamol efter en daglig dos om 400 mg/50 mg dipyridamol/acetylsalicylsyra (givet som 200 mg/25 mg två gånger dagligen) uppnås ca 2–3 timmar

efter administrering. Det finns ingen relevant påverkan av föda på farmakokinetiken hos dipyridamol i dipyridamol/acetylsalicylsyra kapslar med modifierad frisättning.

#### *Distribution*

På grund av dess höga lipofilitet, log P 3,92 (n-octanol/0.1n, NaOH), distribueras dipyridamol till många organ.

Hos djur, är dipyridamol fördelat företrädesvis till levern, sedan till lungor, njurar, mjälte och hjärta. Även om den föredragna fördelningen av dipyridamol inte fastställts hos människa, har sin största närvaro i human lever, njure och hjärta efter oral administrering har omfattande rapporterats.

Den skenbara distributionsvolymen i det centrala compartment ( $V_c$ ) är ca 5 liter (liknande plasmavolymen). Den skenbara distributionsvolymen vid steady state är ca 100 liter, vilket avspeglar distribution till olika compartments.

Läkemedlet passerar inte blod-hjärnbarriären i en betydande utsträckning.

Proteinbindningen av dipyridamol är ca 97–99 %, i första hand är den bunden till surt alfa-1 glykoprotein och albumin.

I närvaro av BCPR, en aktiv transportör för läkemedelsupptag i human placenta, skulle dipyridamol kunna överföras till fostret.

#### *Metabolism*

Metabolism av dipyridamol sker huvudsakligen i levern, främst genom konjugering med glukuronsyra, vilket leder till bildning av en monoglukuronid och endast små mängder diglukuronid. I plasma föreligger ungefär 80 % av den totala mängden som dipyridamol och 20 % av den totala mängden som monoglukuronid. Den farmakologiska aktiviteten av metaboliterna är väsentligt lägre än den för dipyridamol.

#### *Eliminering*

Den dominerande halveringstiden efter oral administrering är cirka 40 minuter, vilket även är fallet vid intravenös tillförsel.

Renal utsöndring av oförändrat dipyridamol är negligerbar (< 0,5 %). Total utsöndring i urin inklusive glukuronidmetaboliterna är låg (5 %), metaboliterna utsöndras huvudsakligen (ca 95 %) via gallan till faeces, med visst belägg för entero-hepatisk återcirkulation.

Totalt clearance är ca 250 ml/min. Den genomsnittliga residenstiden är ca 11 timmar (som resultat av en väsentlig MRT (Mean Residence Time) på cirka 6,4 timmar och en genomsnittlig absorptionstid på 4,6 timmar.

Som vid intravenös tillförsel ses en förlängd terminal elimineringshalveringstid på cirka 13 timmar.

Denna terminala elimineringsfas är av relativt liten betydelse då det endast representerar en liten del av den totala AUC, som ett bevis på att steady-state uppnås inom 2 dagar med doseringsregim på två gånger dagligen för kapslar med modifierad frisättning. Det är ingen signifikant ackumulering av läkemedlet vid upprepad dosering.

#### *Kinetik hos äldre personer*

Plasmakoncentrationer av dipyridamol (bestämt som AUC) hos äldre individer (> 65 år) var cirka 50 % högre vid behandling med tabletter och cirka 30 % högre vid intag av dipyridamol/acetylsalicylsyra

depotkapsel jämfört med yngre (< 55 år) individer. Skillnaden orsakas främst genom minskad clearance, absorptionen verkar vara den samma.

Liknande plasmakoncentrationsökning observerades hos äldre individer i ESPS2 studien för dipyridamol depotkapslar som för dipyridamol/acetylsalicylsyra.

#### *Kinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion*

Då den renala utsöndringen är mycket låg (5 %), väntas ingen ändring i farmakokinetiken av dipyridamol vid nedsatt njurfunktion. Hos patienter i ESPS2 studien med kreatinin clearance mellan 15 ml/min till > 100 ml/min observerades ingen ändring i farmakokinetiken av dipyridamol eller dess glukuronidmetaboliter om data blev korrigerad för ålderskillnaden.

#### *Kinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion*

Patienter med nedsatt leverfunktion visar ingen ändring av plasmakoncentrationen av dipyridamol, men en ökning av (farmakodynamisk låg aktivitet) glukuronider. Så länge det inte finns några kliniska bevis på leversvikt rekommenderas dosering av dipyridamol utan restriktioner.

### Acetylsalicylsyra

#### *Absorption*

Efter oral administrering absorberas acetylsalicylsyra snabbt och fullständigt från magtarmkanalen. Ca 30 % av acetylsalicylsyradosen hydrolyseras presystemiskt till den aktiva metaboliten salicylsyra. Maximal plasmakoncentration efter en daglig dos av 50 mg acetylsalicylsyra från dipyridamol/acetylsalicylsyra (25 mg två gånger dagligen) uppnås 30 minuter efter varje dos, och maximal plasmakoncentration vid steady state uppmättes till ca 360 ng/ml för acetylsalicylsyra. Maximal plasmakoncentration av salicylsyra nås efter 60–90 minuter och den uppmättes till ca 1100 ng/ml. Matintag har ingen relevant betydelse för farmakodynamiken av acetylsalicylsyra i Orisantin.

#### *Distribution*

Acetylsalicylsyra omvandlas snabbt till salicylat men är den dominerande formen av läkemedlet i plasma under de första 20 minuterna efter oral administrering.

Plasmakoncentrationen av acetylsalicylsyra minskar snabbt med en halveringstid på cirka 15 minuter. Huvudmetaboliten, salicylsyra, är starkt bundet till plasmaproteiner, och bindningen är koncentrationsberoende (icke-linjär). Vid låga koncentrationer (< 100 mikrog/ml) är ca 90 % av salicylsyran bunden till albumin. Salicylater distribueras till alla vävnader och vätskor i kroppen, inklusive det centrala nervsystemet, bröstmjolk och fetala vävnader.

#### *Metabolism*

Acetylsalicylsyra metaboliseras snabbt av icke- specifika esteras till salicylsyra. Salicylsyra metaboliseras till salicylursyra, salicylfenolglukuronider, salicylacetylglukuronider och till en mindre del till gentisinsyra och dess glyckinkonjugat. Bildandet av de dominerande metaboliterna salicylursyra och salicylfenolglukuronider blir lätt mättade och följer Michaelis-Menten kinetik; de andra metaboliska vägarna följer första ordningens kinetik.

#### *Eliminering*

Acetylsalicylsyra har en elimineringshalveringstid på 15–20 minuter i plasma, huvudmetaboliten salicylsyra har en elimineringshalveringstid på 2–3 timmar för låga doser (325 mg), vilket kan öka till 30 timmar för höga doser, beroende av icke- linjär metabolism och proteinbindning.

Mer än 90 % av acetylsalicylsyran utsöndras som metaboliter via njurarna. Fraktionen oförändrad salicylsyra som utsöndras i urinen ökar vid dosökning och renalt clearance av total salicylat ökar också med ökande pH i urinen.

### *Kinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion*

Nedsatt njurfunktion: acetylsalicylsyra ska undvikas hos patienter med svår njursvikt (glomerulär filtrationshastighet mindre än 10 ml/min) En ökning av den totala plasmakoncentrationen och i den obundna fraktionen av salicylsyra har observerats.

### *Kinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion*

Leversvikt: acetylsalicylsyra ska undvikas hos patienter med svår leversvikt. En ökning av den obundna fraktionen av salicylsyra har observerats.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Dipyridamol och acetylsalicylsyra har blivit grundligt undersökta separat i djurmodeller och inga signifikanta fynd har observerats vid doser motsvarande terapeutiska doser hos människa. I råttstudier observerades fetotoxiska och tertogena effekter med acetylsalicylsyra vid höga modertoxiska doser. Tokikokinetisk utvärdering var inte inkluderat i studierna.

Studier med läkemedelskombinationen dipyridamol/ acetylsalicylsyra i förhållande 1:4 visade additiv, men ingen potentiell toxisk effekt. En enkeldos studie hos råttor där man använde dipyridamol/ acetylsalicylsyra i förhållande 1:0,125 gav liknande resultat som studien med 1:4 kombinationen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Dipyridamol pellets:

Vinsyra  
Hypromellos  
Akaciagummi  
Talk  
Povidon  
Metakrylsyra - metylmetakrylatsampolymer (1:2)  
Hypromellosftalat  
Dimetikon 350  
Triacetin  
Stearinsyra

#### Acetylsalicylsyra tablett:

Cellulosa, mikrokristallin  
Laktos  
Majsstärkelse, pregelatiniserad  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Stearinsyra

Polyvinylalkohol- delvis hydrolyserad

Titandioxid (E171)  
Talk  
Kinolingult (E104)  
Sojalecitin (E322)  
Xantangummi (E415)

#### Kapselhölje:

Gelatin

Metylparahydroxibensoat (E218)  
Proylparahydroxibensoat (E216)  
Nykockin (E124)  
Patentblått V (E131)  
Kinolingult (E104)  
Paraorange (E110)  
Titandioxid (E171)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad: 2 år  
Efter första öppnandet av burken: 50 dagar.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Inga särskilda temperaturanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit, HDPE burk med barnskyddat lock, innehåller torkmedel tillverkat av molekylsiktar.

Förpackningsstorlekar på 30, 50, 60 (2 x 30), 100 (2 x 50)

Vit, HDPE burk med barnskyddat lock, innehåller torkmedel tillverkat av silica gel.

Förpackningsstorlekar på 50, 60 och 100 (2 x 50).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

29885

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

15.10.2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.7.2021