

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Asasantin[®] Retard 200 mg/25 mg kovat säädellysti vapauttavat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Asasantin Retard 200 mg/25 mg kapselit sisältävät vaikuttavana aineena dipyridamolia 200 mg ja asetyylisalisyylihappoa 25 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää laktoosimonohydraattia 53 mg ja sakkaroosia 11,3 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova. Asasantin Retard 200 mg/25 mg säädellysti vapauttavat kapselit ovat kovia liivatekapseleita, joissa on punainen yläosa ja luunvalkoinen alaosa (7,6 mm x 24 mm). Kapselit sisältävät keltaisia dipyridamolirakeita, joista lääkeaine vapautuu säädellysti sekä valkoisen, asetyylisalisyylihappoa sisältävän tabletin, jonka halkaisija on 6,3 mm. Asetyylisalisyylihappo on tavallisessa nopeasti imeytyvässä tablettimuodossa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmiste on tarkoitettu iskeemisen aivohalvauksen ja ohimenevien iskeemisten kohtausten, TIA-kohtausten, sekundaaripreventioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelava annos on 1 kapseli 2 kertaa päivässä, tavallisesti 1 kapseli aamuin illoin, joko aterioiden yhteydessä tai muulloin.

Vaihtoehtoinen annostus, jos hoidon alussa ilmenee kovaa päänsärkyä

Jos hoidon alussa ilmenee kovaa päänsärkyä, otetaan yksi kapseli nukkumaan mennessä ja pieni annos asetyylisalisyylihappoa aamulla. Koska tämän annostuksen tehosta ei ole tehty tutkimuksia, ja koska päänsärky lievenee hoidon jatkuessa, normaaliannostukseen palataan niin pian kuin mahdollista, yleensä yhden viikon sisällä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Asasantin Retard 200 mg/25 mg -valmistetta ei suositella lapsille (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Kapseli on nieltävä kokonaisena ja sen kanssa nautitaan lasillinen vettä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, salisylaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava tai verenvuototaipumus.
Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).

Valmistetta ei pidä käyttää sellaisissa harvinaisissa periytyvissä sairauksissa, joissa valmisteen sisältämät apuaineet eivät sovi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotohäiriöt

Verenvuotoriskin takia Asasantin Retard 200 mg/25 mg -valmistetta, kuten muitakin verihituleiden toimintaan vaikuttavia aineita, pitää käyttää varoen potilaille, joilla on lisääntynyt verenvuotoriski ja potilaita pitää seurata huolellisesti verenvuodon merkkien varalta, mukaanlukien piilevät verenvuodot (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti vuotoriskiä mahdollisesti lisääviä lääkkeitä, kuten antikoagulantteja, verihituleiden toimintaan vaikuttavia aineita, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI:t) tai anagrelidiä (ks. kohta 4.5).

Sydän- ja verenkiertoelimistön häiriöt

Muiden ominaisuuksiensa ohella dipyridamoli on vasodilataattori. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa dipyridamolia potilaille, joilla on vaikea sepelvaltimotauti, mukaanlukien epästabili angina pectoris tai äskettäin sairastettu sydäninfarkti, vasemman kammion ulosvirtausahtauma tai hemodynaaminen instabiileetti (esim. kompensoimaton sydämen vajaatoiminta).

Asasantin Retard 200 mg/25 mg -valmisteen sisältämän asetyylisalisyylihapon annosta ei ole tutkittu sydäninfarktin sekundaaripreventiossa.

Myastenia gravis

Myastenia gravis -potilaiden hoitoa voidaan joutua säättämään dipyridamoliannoksen muuttamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Sappeen liittyvät häiriöt

On raportoitu joitakin tapauksia, joissa konjugoitumatonta dipyridamolia on esiintynyt sappikivissä vaihtelevassa määrin (dipyridamolin osuus on ollut enimmillään 70 % kiven kuivapainosta). Kaikissa tapauksissa potilaat ovat olleet iäkkäitä, heillä on ollut nouseva sappitietulehdus ja heitä on hoidettu dipyridamolilla useita vuosia. Mikään ei viittaa siihen, että dipyridamoli olisi ollut syynä sappikivien muodostukseen näillä potilailla. On mahdollista että sapessa tapahtunut konjugoidun dipyridamolin bakteerinen deglukuronidaatio on mekanismi, joka aiheuttaa dipyridamolin esiintymisen sappikivissä.

Päänsärky tai migreenin kaltainen päänsärky

Päänsärkyä tai migreenin kaltaista päänsärkyä, jota voi esiintyä etenkin Asasantin Retard 200 mg/25 mg -hoidon alussa, ei pidä hoitaa asetyylisalisyylihapon kipua lievittäville annoksilla (ks. kohta 4.2).

Yliherkkyys

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka ovat yliherkkiä tulehduskipulääkkeille.

Asetyyლისისyylihappoon liittyvät varoitukset

Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmisteen sisältämän asetyyლისისyylihapon vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta potilaille, joilla on astma, allerginen riniitti, nenäpolyyppejä, krooninen tai uusiva maha- tai pohjukaissuolisairaus, munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2) tai glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin vajaus.

Asetyyლისისyylihapon käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Asetyyლისისyylihappohoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Erityispotilasryhmät:

Lapset ja nuoret

Asasantin Retard 200 mg/25 mg -valmistetta ei suositella lapsille.

Lapsille annetun asetyyლისისyylihapon ja Reyen oireyhtymän välillä on mahdollinen yhteys. Reyen oireyhtymän riskin takia Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmistetta ei pidä antaa lapsille tai nuorille, joilla on kuumetauteja tai kuumeisia tai kuumeettomia virusinfektioita. Reyen oireyhtymä on hyvin harvinainen, aivoihin ja maksaan vaikuttava sairaus, joka saattaa johtaa kuolemaan.

Vaikutukset laboratoriotesteihin ja muihin diagnostisiin menetelmiin:

Rasituskoet laskimoon annosteltavalla dipyridamolilla

Kliinisen kokemuksen perusteella suositellaan, että potilaat, joita hoidetaan suun kautta annettavalla dipyridamolilla ja jotka läpikäyvät farmakologisen rasituskokeen laskimoon annosteltavalla dipyridamolilla, lopettavat suun kautta otettavan dipyridamolien käytön 24 tuntia ennen rasituskoetta. Suun kautta otettu dipyridamoli 24 tunnin aikana ennen rasituskoetta laskimoon annosteltavalla dipyridamolilla saattaa heikentää kokeen herkkyyttä.

Asasantin Retard sisältää laktoosia ja sakkaroosia:

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Valmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tulehduskipulääkkeet/kortikosteroidit/alkoholi

Maha-suolikanavan hättävvaikutukset lisääntyvät annettaessa asetyyლისისyylihapon kanssa samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä tai kortikosteroideja. Myös samanaikainen krooninen alkoholin käyttö lisää maha-suolikanavan hättävvaikutuksia.

Ibuprofeenin samanaikainen käyttö potilailla, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, saattaa rajoittaa asetyyლისისyylihapon kardiovaskulaarisia hyötyjä. Tämä ei välttämättä koske muita tulehduskipulääkkeitä tai parasetamolia.

Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkkeaineet

Kun dipyridamolia käytetään yhdessä veren hyytymiseen vaikuttavien lääkkeaineiden kuten antikoagulanttien ja verihiutaleiden toimintaan vaikuttavien aineiden kanssa, täytyy ottaa huomioon kyseisten valmisteiden turvallisuusprofiili.

Asetyyylisalisyylihapon on osoitettu lisäävän vuotoriskiä, kun sitä annetaan samanaikaisesti antikoagulanttien, verihiutaleiden toimintaan vaikuttavien aineiden, selektiivisten serotoniin takaisinoton estäjien (SSRI:t) tai anagrelidin kanssa. Dipyridamolin yhdistäminen asetyyylisalisyylihappoon ei lisää verenvuototapausten määrää.

Verenvuotojen määrän ei ole havaittu lisääntyvän eikä verenvuotojen vakavuuden pahenevan yhdistettäessä dipyridamoli varfariinihoitoon.

Kouristuksia ehkäisevät lääkkeaineet

Asetyyylisalisyylihapon on osoitettu voimistavan valproiinihapon ja fenytoiinin vaikutusta, mikä voi johtaa lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin.

Adenosiini

Dipyridamoli lisää adenosiinin pitoisuutta plasmassa ja voimistaa sen kardiovaskulaarisia vaikutuksia, minkä vuoksi adenosiiniannoksen tarkistamista pitää harkita.

Verenpainelääkkeet

Dipyridamoli saattaa voimistaa verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta.

Koliiniesteraasin estäjät

Dipyridamoli saattaa kumota koliiniesteraasin estäjien antikoliiniesteraasivaikutuksen ja siten mahdollisesti pahentaa myastenia gravis -potilaiden oireita (ks. kohta 4.4).

Hypoglykeemiset aineet/metotreksaatti

Hypoglykeemisten aineiden vaikutus ja metotreksaatin toksisuus saattavat voimistua käytettäessä niitä yhdessä asetyyylisalisyylihapon kanssa.

Spiroolaktoni/urikosuuriset aineet

Asetyyylisalisyylihapo saattaa vähentää spiroolaktonin natriureettista vaikutusta ja estää urikosuuristen aineiden, esim. probenesidin tai sulfiinipyratsonin, vaikutusta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dipyridamolin ja matala-annoksisen asetyyylisalisyylihapon raskauden aikaisesta turvallisuudesta ihmisellä ei ole riittävästi tietoa. Prekliiniset tutkimukset eivät ole antaneet viitteitä haitallisista vaikutuksista (ks. kohta 5.3).

Asasantin Retard 200 mg/25 mg -valmistetta saa käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana ainoastaan, jos mahdolliset äidille koituvat hyödyt ovat suurempia kuin mahdolliset sikiöön kohdistuvat riskit.

Asasantin Retard 200 mg/25 mg -valmisteen käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Imetys

Dipyridamoli ja salisylaalit erittyvät äidinmaitoon (ks. kohdat 5.2 ja 5.3), minkä vuoksi Asasantin Retard 200 mg/25 mg -valmistetta saa käyttää imetyksen aikana ainoastaan jos äidille koituvat hyödyt ovat suurempia kuin mahdolliset vastasyntyneeseen kohdistuvat riskit..

Hedelmällisyys

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Prekliinisissä tutkimuksissa dipyridamolilla tai asetyyilisalisyylihapolla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaille pitää kertoa, että kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu oireita kuten heitehuimausta ja sekavuustilaa. Sen vuoksi varovaisuutta on noudatettava autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. Jos hoidon aikana ilmenee tällaisia oireita, on suositeltavaa välttää autolla ajoa ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Asasantin Retard 200 mg/25 mg -valmisteen turvallisuusprofiilia selvitettiin kahdessa suuren mittaluokan tutkimuksessa (ESPS-2, PRoFESS), joihin osallistui yhteensä 26 934 potilasta (näistä 11 831 potilaalle annettiin Asasantin Retard 200 mg/25 mg -valmistetta). Tietoja on täydennetty kattavilla myyntiluvan jälkeen saaduilla kokemuksilla.

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, heitehuimaus ja maha-suolikanavan haittavaikutukset kuten dyspepsia, ripuli, pahoinvointi ja vatsakipu. Tärkeimpiä vakavia Asasantin Retard -valmisteeseen liitettyjä haittavaikutuksia olivat verenvuototahtumat.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Asasantin Retard -valmisteen käytön aikana ESPS-2- ja PRoFESS-tutkimuksissa sekä spontaaneina haittavaikutusraporteina.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Yleinen:	Anemia
Harvinainen:	Trombosyttimäärän väheneminen (trombosytopenia), raudanpuuteanemia (johtuen piilevästä verenvuodosta maha-suolikanavaan)

Immuunijärjestelmä

Yleinen:	Yliherkkyysoireet (mukaan lukien ihottuma, urtikaria, vaikeat bronkospasmit ja angioedeema)
----------	---

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen: Kallonsisäinen verenvuoto, migreenityyppinen päänsärky (etenkin hoidon alussa)

Silmät

Melko harvinainen: Silmäverenvuoto

Sydän

Yleinen: Sepelvaltimotaudin oireiden paheneminen, pyörtyminen
Melko harvinainen: Takykardia

Verisuonisto

Melko harvinainen: Hypotensio, kuumat aallot

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: Nenäverenvuoto

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, vatsakipu
Yleinen: Oksentelu, maha-suolikanavan verenvuoto
Melko harvinainen: Maha- tai pohjukaissuolihaava
Harvinainen: Erosiivinen gastriitti

Iho ja ihonalainen kudος

Tuntematon: Ihoverenvuoto (ruhje, mustelma, verenpurkauma)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Myalgia

Tutkimukset

Tuntematon: Verenvuotoajan piteneminen

Vammat ja myrkytykset

Tuntematon: Leikkauksen jälkeinen verenvuoto, verenvuoto leikkauksen aikana

Dipyridamoli:

Dipyridamoli-monoterapialla havaittiin lisäksi seuraavia haittavaikutuksia: Dipyridamolia on osoitettu esiintyvän sappikivissä.

Asetyylisalisyylihappo:

Asetyylisalisyylihappo-monoterapialla havaittiin lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Veri ja imukudos

Yleistynyt suonensisäinen hyytyminen, koagulopatia

Immuunijärjestelmä

Anafylaktiset reaktiot (etenkin astmapotilailla)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Psyykkiset häiriöt

Sekavuustila

Hermosto

Agitaatio, aivoedeema, letargia, kouristus

Kuulo ja tasapainoelin

Tinnitus, kuurous

Sydän

Rytmihäiriö

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

Mahahaavan puhkeaminen, pohjukaissuolen puhkeaminen, veriripuli, verioksenus, haimatulehdus

Maksa ja sappi

Hepatiitti, Reyen oireyhtymä

Iho ja ihonalainen kudος

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 pieni koko, kuolleena syntyminen, raskaudenaikainen verenvuoto, synnytyksen jälkeinen verenvuoto

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Kuume, hypotermia

Tutkimukset

Epänormaali arvo maksan toimintakokeissa, lisääntynyt veren virtsahappopitoisuus (voi aiheuttaa kihtikohtauksia), pitkittynyt protrombiiniaika

Valittujen haattavaikutusten kuvaus

Verenvuodot ovat tärkeimpiä Asasantin Retard -valmisteeseen liitettyjä vakavia haattavaikutuksia. ESPS-2- ja PRoFESS-tutkimusten tiedoista tutkittiin verenvuototapahtumat, mukaan lukien merkittävät verenvuodot. Verenvuototapahtumat jaoteltiin mihin tahansa verenvuotoon, merkittävään verenvuotoon, kallonsisäiseen verenvuotoon ja maha-suolikanavan verenvuotoon:

Kontrolloidussa ESPS-2-tutkimuksessa hoidettiin 1 650 potilasta (100 %) Asasantin Retard -valmisteella ja 1 649 potilasta (100 %) lumelääkkeellä. Keskimääräinen hoitoaika oli 1,4 vuotta. Verenvuotojen kokonaisesiintyvyys oli Asasantin Retard -ryhmässä 8,7 % ja lumelääkeryhmässä 4,5 %. Merkittävien verenvuotojen esiintyvyys oli Asasantin Retard -ryhmässä 1,6 % ja lumelääkeryhmässä 0,4 %. Kallonsisäisten verenvuotojen esiintyvyys oli Asasantin Retard -ryhmässä 0,6 % ja lumelääkeryhmässä 0,4 %. Maha-suolikanavan verenvuotojen esiintyvyys oli Asasantin Retard -ryhmässä 4,3 % ja lumelääkeryhmässä 2,6 %.

PRoFESS-tutkimuksessa 10 055 potilasta (100 %) hoidettiin Asasantin Retard -valmisteella.

Keskimääräinen hoitoaika oli 1,9 vuotta. Verenvuotojen kokonaisesiintyvyys oli 5,3 %. Merkittävien verenvuotojen esiintyvyys oli 3,3 %. Kallonsisäisten verenvuotojen esiintyvyys oli 1,2 % (sisältäen silmänsisäiset verenvuodot (0,2 %)), ja maha-suolikanavan verenvuotojen esiintyvyys oli 1,9 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Johtuen valmisteen dipyridamoli- ja asetyyilisisyliihappomäärien suhteesta dipyridamolin yliannostusoireet ovat todennäköisimmin hallitsevia yliannostustapauksessa.

Dipyridamolin yliannostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Yliannostuksen oireina saattaa ilmetä lämmön tunnetta, punastumista, hikoilua, rauhattomuutta, heikotusta, heitehuimausta ja rintakipuja. Verenpaineen laskua ja takykardiaa saattaa ilmetä.

Asetyyilisisyliihapon lievän akuutin yliannostuksen oireita ovat hyperventilaatio, korvien soiminen, pahoinvointi, oksentelu, näkökyvyn ja kuulon heikkeneminen, heitehuimaus ja sekavuustilat.

Heitehuimaus ja korvien soiminen voivat varsinkin iäkkäillä potilailla olla yliannostuksen oire.

Hoito

Oireenmukaista hoitoa suositellaan. Mahahuuhtelua, aktiivihien antoa tai suolihuuhtelua pitää harkita. Ksantiinijohdosten (esim. aminofylliinin) antaminen saattaa kumota dipyridamolin yliannoksen hemodynaamiset vaikutukset. Koska dipyridamolin jakautuminen kudoksiin on runsasta ja se eliminoituu pääasiassa maksan kautta, sen poistaminen tehostetusti on todennäköisesti vaikeaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, ATC-koodi: B01AC30.

Asetyyilisisyliihappo/dipyridamoli-yhdistelmän antitromboottinen vaikutus perustuu eri biokemiallisiin mekanismeihin.

Asetyyilisisyliihappo inaktivoi irreversiibelisti syklo-oksigenaasientsyymiä verihutaleissa ja siten estää verihutaleita tuottamasta tromboksaani A₂:ta, joka on voimakas verihutaleiden aggregaation ja vasokonstriktion indusoija.

Dipyridamoli estää adenosiinin takaisinottoa punasoluihin, verihutaleisiin ja endoteelisoluihin *in vitro* ja *in vivo*. Esto nousee suurimmillaan noin 80 prosenttiin ja on terapeuttisilla pitoisuuksilla (0,5-2 µg/ml) annoksesta riippuvainen. Näin ollen verihutaleen A₂-reseptoriin vaikuttavan adenosiinin pitoisuus lisääntyy paikallisesti, mikä stimuloi verihutaleiden adenylaattisyklaasia ja lisää

verihiutaleiden syklisen adenosiinimonofosfaatin (cAMP:n) pitoisuuksia. Erialaisten ärsykkeiden, kuten verihiutaleita aktivoivan tekijän (platelet activating factor, PAF), kollageenin ja adenosinidifosfaatin (ADP), aiheuttama verihiutaleiden aggregaatio estyy. Verihiutaleiden vähentynyt aggregaatio laskee verihiutaleiden kulutusta kohti normaalia tasoa. Adosinilla on lisäksi verisuonia laajentava vaikutus, ja tämä on yksi mekanismi, jolla dipyridamoli laajentaa verisuonia.

Aivohalvauspotilailla dipyridamolilla on osoitettu vähentävän protromboottisten pintaproteiinien (PAR-1: trombiinireseptori) tiheyttä verihiutaleissa, sekä vähentävän C-reaktiivisten proteiinien (CRP) ja von Willebrand-tekijän (vWF) pitoisuuksia. *In vitro*-kokeet ovat osoittaneet, että dipyridamoli estää selektiivisesti verihiutale-monosyytti –interaktiosta syntyviä tulehdusta aiheuttavia sytokiineja (MCP-1 ja MMP-9).

Dipyridamoli estää fosforiesteriäsiä (PDE) eri kudoksissa. Vaikka syklisen AMP-PDE:n esto on heikkoa, terapeuttisilla annoksilla dipyridamoli estää syklisen guanosiinimonofosfaatti-PDE:n (cGMP-PDE:n) toiminnan ja siten lisää EDRF:n (endoteelin tuottama relaksoiva tekijä, havaitaan typpioksidina) tuottaman syklisen GMP:n pitoisuutta.

Dipyridamoli lisää kudoksen plasminogeeniaktivaattorin vapautumista mikrovaskulaarisista endoteelisoluista ja sen on osoitettu lisäävän endoteelisolujen antitromboottisia ominaisuuksia veritulppien muodostumisessa viereisessä subendoteliaalisessa matriksissa annoksesta riippuen. Dipyridamoli on voimakas oksi- ja peroksidiradikaalien sieppaaja.

Dipyridamoli myös stimuloi prostasykliinin biosynteesiä ja vapautumista endoteelistä ja pienentää subendoteliaalisten rakenteiden trombogeenisyyttä lisäämällä suojaavan välittäjän 13-HODE:n (13-hydroksioktadekadienihappo) pitoisuutta.

Dipyridamolilla ja asetyyliisalisyylihapon antitromboottinen vaikutus on additiivinen.

Asetyyliisalisyylihapo estää vain verihiutaleiden aggregaatiota, kun taas dipyridamoli ehkäisee myös niiden aktivoitumista ja adheesiota.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyyliisalisyylihapon verihiutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Tutkimuksessa, jossa annettiin yksi annos ibuprofeenia 400 mg joko 8 tuntia ennen 81 mg:n nopeasti imeytyvää asetyyliisalisyylihapoannosta tai 30 minuuttia sen jälkeen, ASA:n vaikutukset tromboksaanin synteesiin ja verihiutaleiden aggregaatioon heikkenivät. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja nonkliinisiin tutkimustuloksiin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi kuitenkin on epävarmaa, ei selvää johtopäätöstä voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta.

Kliiniset kokeet:

Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmistetta tutkittiin 2 vuotta kestävässä lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (European Stroke Prevention Study 2, ESPS2), jossa 6602 potilaalla oli ollut iskeeminen aivohalvaus tai TIA-kohtaus ennen tutkimusta. Potilaat satunnaistettiin neljään hoitoryhmään: Asasantin Retard 200 mg/25 mg (hitaasti vapautuva dipyridamoli 200 mg/ASA 25 mg), hitaasti vapautuva dipyridamoli 200 mg, ASA 25 mg tai lumelääke kahdesti päivässä annosteltuna. ESPS-2-tutkimuksessa Asasantin Retard 400 mg/50 mg/vrk vähensi aivohalvausten riskiä 23,1 % verrattuna ASA:n 50 mg/vrk ($p=0.006$) ja 24,7 % verrattuna dipyridamoliin 400 mg/vrk ($p=0.002$) ja 37 % verrattuna lumelääkkeeseen ($p<0.001$).

ESPS-2-tutkimuksen tuloksia tukee European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT). ESPRIT-tutkimuksessa verrattiin dipyridamoliamia 400 mg ja ASA:a 30-325 mg päivässä ($n=1363$) ja pelkkää ASA:a 30-325 mg päivässä ($n=1376$) saavia potilaita. Dipyridamoli/ASA:a saavilla potilailla riski kuolla verisuoniperäisen syyn takia, saada kuolemaan johtamaton aivo- tai sydäninfarkti tai vakava verenvuotokomplikaatio väheni 20 % ($p<0.05$) verrattuna pelkkää ASA:a saaneeseen ryhmään (12,7 % vs. 15,7 %; riskisuhde 0,80; 95 % luottamusväli: 0,66–0,98).

Kansainvälinen PROfESS (PREvention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) –tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu (double dummy), aktiivi- ja lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmätutkimus, jossa vertailtiin Asasantin Retard 200 mg/25 mg -valmistetta klopidogreeliin sekä telmisartaania lumelääkkeeseen aivohalvauksen ehkäisyssä potilailla, joilla oli aiemmin ollut iskeeminen, ei-sydänperäinen aivohalvaus. Yhteensä 20332 potilasta satunnaistettiin Asasantin Retard 200 mg/25 mg –ryhmään (n = 10181) tai klopidogreeliryhmään (n = 10151). Molempia lääkkeitä annettiin yhdessä normaalin lääkityksen kanssa. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika, jonka kuluessa havaittiin ensimmäinen uusi minkä tahansa tyyppinen aivohalvaus. Primäärisen päätetapahtuman esiintyvyys oli samanlainen molemmissa hoitoryhmissä (9,0 % Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmisteella vs. 8,8 % klopidogreelillä; riskisuhde 1,01; 95 % luottamusväli 0,92-1,11). Asasantin Retard 200 mg/25 mg ja klopidogreeli -hoitoryhmien välillä ei havaittu merkitsevää eroa useiden muiden ennalta määriteltyjen päätetapahtumien osalta, mukaan lukien uuden aivohalvauksen, sydäninfarktin tai verisuoniperäisen kuoleman yhdistelmä (13,1 % molemmissa hoitoryhmissä; riskisuhde 0,99; 95 % luottamusväli 0,92-1,07) ja uuden aivohalvauksen tai merkittävän verenvuototapahtuman yhdistelmä (11,7 % Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmisteella vs. 11,4 % klopidogreelillä; riskisuhde 1,03; 95 % luottamusväli 0,95-1,11). Toiminnallista neurologista hoitotulosta arvioitiin 3 kuukautta uuden aivohalvauksen jälkeen Modified Rankin Scale (MRS) –asteikolla eikä Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmisteen ja klopidogreelin välillä havaittu merkitsevää eroa MRS-jakaumassa (p = 0.3073 Cochran-Armitage – lineaarisuustrenditestillä).

5.2 Farmakokineetiikka

Asasantin Retard 200 mg/25 mg yhdistelmävalmisteen yksittäiset aineet, dipyridamoli ja asetyylisalisyylihappo, eivät vaikuta toistensa farmakokineetiikkaan. Tämän vuoksi näiden yksittäisten aineiden farmakokineetiikka kuvastaa Asasantin Retard –valmisteen farmakokineetiikkaa.

Dipyridamoli

Suurin osa farmakokineettisistä tiedoista on saatu terveillä vapaaehtoisilla tehdyistä tutkimuksista.

Dipyridamolin kinetiikka on lineaarista koko annosalueella.

Pitkäaikaiseen hoitoon on kehitetty dipyridamolirakeita sisältävä säädellysti vapauttava kapseli. Koostumuksessa on viinihappoa, joka mahdollistaa liukenemisen mahasuolikanavan alemmissa osissa. Rakeiden päälle suihkutettu diffuusiokalvo mahdollistaa lääkeaineen viivästyneen vapautumisen.

Useat vakaan tilan kineettiset tutkimukset osoittavat, että farmakokineettisiä ominaisuuksia kuvaavat farmakokineettiset parametrit ovat joko samanarvoisia tai hiukan suotuisampia annettaessa dipyridamoli depotmuodossa kaksi kertaa vuorokaudessa kuin annettaessa tabletteina kolme tai neljä kertaa vuorokaudessa. Hyötyosuus on hiukan suurempi, huippupitoisuudet ovat samanlaisia, alimmat pitoisuudet ovat huomattavasti suurempia ja huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden vaihtelu on vähäisempää.

Imeytyminen

Absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 %. Koska ensikierron metabolia poistaa keskimäärin 1/3 otetusta annoksesta, dipyridamoli imeytyy lähes täydellisesti Asasantin Retard 200 mg/25 mg -valmisteesta. Dipyridamolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa Asasantin Retard -valmisteen 400 mg:n kokonaissannoksen (200 mg kahdesti vuorokaudessa) jälkeen. Dipyridamolin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa 400 mg:n kokonaissannoksella (200 mg kahdesti vuorokaudessa) on 1,98 mikrog/ml (1,01-3,99 mikrog/ml) ja alimmat pitoisuudet 0,53 mikrog/ml (0,18-1,01 mikrog/ml).

Ruoalla ei ole merkitsevää vaikutusta Asasantin Retard 200 mg/25 mg –valmisteen sisältämän dipyridamolin farmakokineetiikkaan.

Jakautuminen

Korkean lipofiilisyytensä, log P 3,92 (n-oktanol/0,1 N, NaOH), vuoksi dipyridamoli jakautuu useisiin elimiin. Non-kliniiset tutkimukset viittaavat siihen, että dipyridamoli jakautuu ensisijaisesti maksaan, sitten keuhkoihin, munuaisiin, pernaan ja sydämeen.

Suoneen annostelussa havaittavaa lääkeaineen nopeaa jakautumista ei ole havaittavaissa suun kautta annostelussa. Näennäinen jakautumistilavuus keskustilassa (V_c) on noin 5 litraa (sama kuin plasmatilavuus). Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on noin 100 litraa. Tämä viittaa siihen, että lääkeaine jakautuu eri tiloihin.

Dipyridamoli ei läpäise veri-aivo-estettä suuressa määrin. Istukan läpi dipyridamoli kulkeutuu vain vähäisessä määrin. Non-kliniiset tiedot viittaavat myös siihen, että dipyridamoli voi erittyä rintamaitoon. Dipyridamoli sitoutuu plasman proteiineihin 97-99 prosenttisesti. Ensisijaisesti dipyridamoli sitoutuu happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja albumiiniin.

Biotransformaatio

Dipyridamoli metaboloituu maksassa glukuronihappokonjugaation kautta lähinnä monoglukuronidiksi ja vain vähäisessä määrin diglukuronidiksi. Oraalisen annon jälkeen plasmassa noin 80 % kokonaismäärästä on lähtöainetta ja 20 % monoglukuronidia.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika suun kautta annostelussa, kuten myös annostelussa suoneen on noin 40 minuuttia. Munuaisten kautta erittyvän kanta-aineen määrä on merkityksetön (< 0,5 %). Glukuronidimetaboliitin erittyminen virtsaan on vähäistä (5 %). Metaboliitit erittyvät pääasiassa (noin 95 %) sapen kautta ulosteisiin, joitain viitteitä on myös enterohepaattisesta kierrosta.

Kokonaispuhdistuma on keskimäärin 250 ml/min ja lääkeaineen elimistössä olon keskimääräinen kesto (MRT) on noin 11 tuntia (sisäinen MRT keskimäärin 6,4 tuntia ja keskimääräinen imeytymisaika 4,6 tuntia). Tällä terminaalisella eliminaatiovaiheella on suhteellisen pieni merkitys, koska se kuvaa pientä osaa AUC:n kokonaisarvosta. Vakaa tila saavutetaan kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltavilla säädellysti vapauttavilla kapseleilla kahden päivän kuluessa. Toistuvilla annoksilla ei havaita lääkevalmisteen kumuloitumista.

Iäkkäät

Iäkkäillä henkilöillä (yli 65-vuotiaat) on Asasantin Retard -kapseleiden käytön aikana havaittu 30 % korkeampia pitoisuuksia plasmassa (AUC:na laskettuna) kuin nuorilla (alle 55-vuotiaat) henkilöillä. Ero johtuu pääosin pienentyneestä puhdistumasta. Imeytyminen on samanlaista kuin nuorilla. Samanlainen nousu plasman dipyridamolipitoisuuksissa havaittiin ESPS2-tutkimuksessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei aiheuta muutoksia farmakokinetiikassa, koska erittyminen munuaisten kautta on hyvin vähäistä (5 %). ESPS2-tutkimuksessa ei havaittu muutoksia dipyridamolin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikassa potilailla, joiden kreatiiniinipuhdistuma vaihteli välillä 15 ml/min > 100 ml/min, kun tuloksissa huomioitiin ikä.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole havaittu muutoksia plasman dipyridamolipitoisuudessa, sen sijaan (farmakodynaamisesti matala aktiivisten) glukuronidien pitoisuus voi lisääntyä. Dipyridamolia suositellaan käyttämään normaalisti, jos ei ole klinisiä merkkejä maksan vajaatoiminnasta.

Asetyylisalisyylihappo

Imeytyminen

Suun kautta annon jälkeen asetyylisalisyylihappo imeytyy nopeasti ja täydellisesti mahalaukussa ja

suolessa. Noin 30 % asetyylisalisyylihapoannoksesta hydrolysoituu presysteemisesti salisyylihakoksi.

Asetyylisalisyylihapon huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30 minuutissa Asasantin Retard 200 mg/25 mg annoksen jälkeen. Vakaassa tilassa asetyylisalisyylihapon huippupitoisuus plasmassa on keskimäärin 360 ng/ml, kun Asasantin Retard 200/25 mg annostellaan kahdesti päivässä. Salisyylihakon huippupitoisuus plasmassa (keskimäärin 1100 ng/ml) saavutetaan 60-90 minuutissa. Ruoalla ei ole oleellista vaikutusta asetyylisalisyylihapon farmakodynamiikkaan.

Jakautuminen

Asetyylisalisyylihapo (puoliintumisaika plasmassa noin 15 minuuttia) muuttuu nopeasti salisylaatiksi, mutta on vallitseva muoto plasmassa ensimmäisten 20 minuutin ajan suun kautta annon jälkeen.

Salisyylihapoksi on asetyylisalisyylihapon päämetaboliitti. Se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, ja sitoutuminen on riippuvaista pitoisuudesta (nonlineaarista). Alhaisilla pitoisuuksilla (< 100 µg/ml) keskimäärin 90 % salisyylihakosta sitoutuu albumiiniin. Salisylaatit jakautuvat laajasti kaikkiin elimistön kudoksiin ja nesteisiin, mukaan lukien keskushermosto, rintamaito ja sikiön kudokset.

Biotransformaatio

Epäspesifiset esteraasit metaboloivat asetyylisalisyylihapon nopeasti salisyylihakoksi. Salisyylihapoksi metaboloituu salisyluurihakoksi, salisyylifenoliglukuronidiksi, salisyylisalisyyli-*glukuronidiksi* ja vähemmässä määrin gentisiinihapoksi ja gentisuurihakoksi. Merkittävimpien metaboliittien salisyluurihakon ja salisyylifenoliglukuronidin muodostuminen kyllästyy helposti ja noudattaa Michaelis-Mentenin kinetiikkaa; muut metaboliareitit ovat ensimmäisen asteen prosesseja.

Eliminaatio

Asetyylisalisyylihapon eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 15-20 minuuttia. Päämetaboliitin salisyylihakon eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 2-3 tuntia pienillä annoksilla (esim. 325 mg), mutta voi nousta suuremmilla annoksilla 30 tuntiin metabolian nonlineaarisuuden ja plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi.

Yli 90 % asetyylisalisyylihakosta erittyy metaboliitteina munuaisten kautta. Virtsaan erittyneen muuttumattoman salisyylihakon osuus kasvaa annoksen noustessa, ja kokonaissalisylaatin munuaispuhdistuma lisääntyy myös virtsan pH:n kasvaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Asetyylisalisyylihapon käyttöä pitää välttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodoksenopeus alle 10 ml/min). Näillä potilailla on raportoitu plasmassa olevien kokonaispitoisuuksien ja salisyylihakon sitoutumattoman osuuden kasvua.

Maksan vajaatoiminta

Asetyylisalisyylihapon käyttöä pitää välttää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta. Salisyylihakon sitoutumattoman osuuden kasvua on raportoitu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annostoksiskokeissa suun kautta annostellun dipyridamoli-asetyylisalisyylihapo – yhdistelmän akuutti toksisuus jrsijöillä oli monta grammaa/kg ja koirilla 900 mg/kg. Tämä johtuu asetyylisalisyylihapon määrästä seoksessa. Dipyridamolin määrällä ei ollut additiivista tai synergistä vaikutusta riippumatta varsinaisesta suhteesta (dipyridamoli:asetyyylisalisyylihapo = 1:0,125 tai 1:4 tai 1:6). Kohde-elimiä ei määritelty ja kuolinsyyksi todettiin sydän- ja verisuonielimistön vajaatoiminta.

Toistuvan annostuksen kokeissa käytettiin rotilla ja koirilla korkeintaan 400 mg/kg annoksia enintään

6 kuukauden ajan suhteessa dipyridamoli:asetyyilisalisyylihappona 1:4-1,5. Rotta sietä näitä annoksia ilman merkittäviä intoksikaation merkkejä. Vähintään 200 mg/kg annokset olivat toksisia koiralle ja aiheuttivat maha-suolikanavan muutoksia johtuen asetyyilisalisyylihaposta (320 mg/kg) ja sydänlihaksen ja sydämen sisäkalvon häiriöitä sekä munuaistulehdusta johtuen dipyridamolista (40 mg/kg). Vastaavanlaisia muutoksia havaittiin myös yksittäisillä lääkeaineilla vastaavilla annoksilla. Näin ollen voidaan todeta, ettei lääkeaineiden yhdistelmällä ole additiivisia tai voimistavia toksisia vaikutuksia.

Rotilla ja kaneilla tutkittiin epämuodostumia annoksilla, jotka olivat toksisia emoille, suhteessa dipyridamoli:asetyyilisalisyylihappona 1:5,4. Suurimman annoksen rinnalla vertailtiin pelkkää asetyyilisalisyylihappona vastaavalla annoksella. Lääkeaineyhdistelmän suurilla annoksilla (rotilla 405 mg/kg, kaneilla 135 mg/kg) havaittiin emoille aiheutuvan toksisuuden lisäksi alkioiden resorption lisääntymistä (rotilla 100 %) sekä poikueen painon vähenemistä. Epämuodostumia havaittiin ainoastaan asetyyilisalisyylihapporyhmissä, mutta ei dipyridamoli-asetyyilisalisyylihapporyhmissä.

Vaikutusta hedelmällisyyteen ja perinataalivaiheeseen tutkittiin ainoastaan yksittäisillä lääkeaineilla. Hedelmällisyyden ei havaittu heikkenevän. Asetyyilisalisyylihapolla tiedetään olevan vaikutusta raskauden myöhäisessä vaiheessa, joten yhdistelmähoitoa dipyridamolilla ja asetyyilisalisyylihapolla suositellaan ainoastaan, jos se on todella välttämätöntä. Lääkeaineiden yhdistelmä on vasta-aiheista etenkin raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Molemmat lääkeaineet erittyvät rintamaitoon, joten hoitoa ei suositella imetyksen aikana, vaikka pitoisuudet rintamaidossa ovat vähäisiä.

Kokonaisvaltaisissa *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa ei paljastunut mutageenista vaikutusta.

Tuumorigeenisyyttä tutkittiin rotilla ja hiirillä enimmäisannoksilla 450 mg/kg, vastaten 75 mg/kg dipyridamolilla ja 375 mg/kg asetyyilisalisyylihappona. Tuumorigeenisyyttä ei ollut havaittavissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dipyridamolirakeet:

Viinihappona, povidoni, metakryylihappona-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2), akaasiakumi, talkki, hypromelloosi, hypromelloosifitlaatti, triasetiini, steariinihappona ja dimetikoni.

Asetyyilisalisyylihapponatabletti:

Laktoosimonohydraatti, sakkaroosi, mikrokiteinen selluloosa, maissitärkkelys, talkki, vedetön kolloidinen piidioksidi, akaasiakumi, alumiinistearaatti ja väriaine titaanidioksidi (E171).

Kapselin kuori:

Liivate, puhdistettu vesi sekä väriaineet punainen ja keltainen rautaoksidi (E172) ja titaanidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot 30 ja 100 (2x50). Säädellysti vapauttavat kapselit on pakattu muovipurkkeihin (PP), joissa lapsiturvallinen korkki. Korkki avataan painamalla korkki alas ja kiertämällä sitä samanaikaisesti vastapäivään.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Korkki sisältää kuivausainetta, jota ei ole tarkoitettu nautittavaksi.

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Postfach 200
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12633

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.3.1998 / 19.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.5.2015