

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ASASANTIN 200 mg/25 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje 200 mg dipiridamola in 25 mg acetilsalicilne kisline.

Pomožne snovi: ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje 53 mg laktoze in 11,25 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Trde želatinaste kapsule z rdečim pokrovom in belim telesom, napolnjene z rumenimi peletami s prirejenim sproščanjem dipiridamola in eno belo obloženo tableto acetilsalicilne kisline.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ASASANTIN je indicirano za zmanjšanje nevarnosti kapi pri bolnikih, ki so imeli prehodno možgansko ishemijo ali ishemično kap zaradi tromboze.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek je ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem dvakrat na dan, običajno ena zjutraj in ena zvečer, s hrano ali brez.

Bolnik mora kapsule pogoltniti cele s kozarcem vode.

Zdravilo ASASANTIN ne priporočamo za zdravljenje otrok.

Druga možnost jemanja, v primeru nevzdržnih glavobolov

Če se na začetku zdravljenja pojavijo nevzdržni glavoboli, spremenite zdravljenje tako, da bo bolnik jemal eno kapsulo pred spanjem in majhen odmerek acetilsalicilne kisline (ASK) naslednje jutro. Ker za ta način jemanja ni podatkov o izidu zdravljenja in ker postanejo glavoboli med nadaljevanjem zdravljenja manj moteči, je treba bolnikom čim prej, navadno po enem tednu, ponovno predpisati običajen način jemanja zdravila.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za dipiridamol in acetilsalicilno kislino ali katerokoli pomožno snov ali salicilate

- Bolniki z aktivnim ulkusom na želodcu ali dvanajstniku ali krvavitvenimi motnjami
- Zadnji trije meseci nosečnosti

Uporaba zdravila je kontraindicirana pri redkih dednih boleznih, ki bi lahko bile inkompatibilne s katero od pomožnih snovi zdravila (glejte Posebna opozorila in previdnostne ukrepe).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi nevarnosti krvavitve je treba zdravilo ASASANTIN tako kot druga protitrombocitna zdravila previdno uporabljati pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev. Bolnike je treba natančno spremljati, da bi odkrili morebitne znake krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo.

Previdni moramo biti pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, kot so antitrombotiki (na primer klopidogrel, tiklopidin) ali selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI), katera lahko povečajo nevarnost krvavitve.

Glavobola ali migreni podobnega glavobola, ki se lahko pojavi zlasti na začetku zdravljenja z zdravilom ASASANTIN, ne smemo zdraviti z analgetičnimi odmerki acetilsalicilne kisline.

Dipiridamol poleg drugih učinkov tudi širi žile. Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudo koronarno srčno boleznijo, tudi nestabilno angino pektoris in nedavnim miokardnim infarktom, zaporo pretoka krvi v levem prekatu ali hemodinamično nestabilnostjo (npr. dekompenziranim srčnim popuščanjem).

Klinične izkušnje kažejo, da morajo bolniki, ki se zdravijo s peroralnim dipiridamolom in je pri njih treba izvesti farmakološki stresni test z intravenskim dipiridamolom, 24 ur pred testom prenehati jemati zdravila, ki vsebujejo peroralni dipiridamol. Če jih ne prenehajo jemati, se lahko zmanjša občutljivost testa.

Bolnikom z miastenijo gravis je treba včasih po spremembi odmerka dipiridamola ponovno prilagoditi zdravljenje (glejte Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Poročila navajajo maloštevilne primere različno velike vgradnje nekonjugiranega dipiridamola v žolčne kamne (do 70 % glede na suho maso kamna). Vsi taki bolniki so bili starejši, imeli so potrjeno diagnozo ascendirajočega holangitisa in so se zdravili s peroralnim dipiridamolom več let. Ni podatkov, ki bi dokazovali, da je nastanek žolčnih kamnov povzročil dipiridamol. Možni mehanizem za odlaganje dipiridamola v žolčnih kamnih je lahko bakterijska deglukuronidacija konjugiranega dipiridamola v žolču.

Zaradi vsebnosti acetilsalicilne kisline je treba zdravilo ASASANTIN previdno dajati bolnikom z astmo, alergijskim rinitisom, nosnimi polipi, s kroničnimi ali ponavljajočimi se težavami z želodcem ali dvanajstnikom, z motnjami ledvičnega ali jetrnega delovanja ali s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki so preobčutljivi za nesteroidna protivnetna zdravila.

Odmerka acetilsalicilne kisline, ki ga vsebuje zdravilo ASASANTIN, niso testirali pri sekundarnem preprečevanju miokardnega infarkta.

Obstaja možna povezanost med acetilsalicilno kislino in Reyevim sindromom, kadar jo dajemo otrokom. Zaradi nevarnosti pojava Reyevega sindroma ne smemo uporabljati zdravilo ASASANTIN pri otrocih in mladostnikih z vročinskimi boleznimi ali virusnimi okužbami z vročino ali brez nje. Reyevev sindrom je zelo redka bolezen, ki prizadene možgane in jetra in je lahko usodna.

Zdravilo vsebuje laktozo in saharozo v največjem priporočenem dnevnem odmerku. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorbcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kadar uporabljamo dipiridamol v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ali varfarinom, moramo upoštevati podatke o neprenašanju in tveganosti ob jemanju teh zdravil.

Pokazalo se je, da acetilsalicilna kislina okrepi učinek antikoagulantov (npr. derivatov kumarina in heparina), antitrombotikov (na primer klopidogrela, tiklopidina), valprojske kisline in fenitoina, zaradi česar se lahko poveča nevarnost neželenih učinkov. Selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI) lahko povečajo nevarnost krvavitve.

Pogostnost neželenih učinkov na prebavila se poveča tudi, kadar dajemo acetilsalicilno kislino sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kortikosteroidi ali ob kronični uporabi alkohola. Dodatek dipiridamola acetilsalicilni kislini ne povečuje pogostnosti krvavitve.

Dipiridamol poveča plazemske koncentracije in učinke adenzina na srce in ožilje. Presoditi je treba o prilagajanju odmerka adenzina.

Pri sočasnem dajanju dipiridamola in varfarina krvavitve niso bile niti pogostejše niti hujše kot pri zdravljenju s samim varfarinom.

Dipiridamol lahko poveča hipotenzivni učinek zdravil, ki znižujejo krvni tlak, prepreči lahko tudi protiholinesterazni učinek zaviralcev holinesteraze in tako poslabša miastenijo gravis.

Pri sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline se lahko okrepi učinek hipoglikemikov in poveča toksičnost metotreksata.

Acetilsalicilna kislina lahko zmanjša natriuretični učinek spironolaktona in zavre delovanje urikozurikov (npr. probenecida, sulfinpirazona).

Pri bolniki s povečanim tveganjem srčnožilnih zapletov lahko sočasno jemanje ibuprofena, ne pa tudi nekaterih drugih nesteroidnih antirevmatikov ali paracetamola, zmanjša ugodne učinke aspirina na srce in ožilje.

4.6 Nosečnost in dojenje

O varnosti zdravljenja nosečnic z dipiridamolom in majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline je na voljo premalo podatkov. Predklinične raziskave ne kažejo na tveganost jemanja med nosečnostjo.

Dipiridamol in salicilati se izločajo z materinim mlekom.

Zdravilo ASASANTIN smemo predpisati nosečnicam samo v zgodnji nosečnosti in med dojenjem, kadar zdravnik ob upoštevanju koristnosti glede na možno tveganje presodi, da je zdravilo nujno potrebno. Zdravilo ASASANTIN je v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Podatke o neželenih učinkih zdravila ASASANTIN so pridobili iz dveh obsežnih raziskav (ESPS-2, PRoFESS), ki sta skupaj zajeli 26.934 bolnikov, od katerih jih je bilo 11.831 razporejenih v skupine, ki so prejemale zdravilo ASASANTIN. Poleg tega so vključili še dogodke iz spontanih poročil, kateri so bili na podlagi dejstev in dokazov opredeljeni kot neželeni učinki.

Zaradi razdrobljenosti kodirnega sistema so krvavitve porazdeljene po več organskih sistemih; zato je v preglednici 1 naveden kratek opis **krvavitev**.

Preglednica 1: Krvavitve, razdeljene na vse krvavitve, večje krvavitve, intrakranialne krvavitve in krvavitve v prebavilih

	ESPS-2		PRoFESS
	Zdravilo ASASANTIN	Placebo	Zdravilo ASASANTIN
Zdravljeni bolniki (N (%))	1650 (100)	1649 (100)	10055 (100)
Srednja izpostavljenost (leta)	1,4		1,9
Vse krvavitve (%)	8,7	4,5	5,3
Večje krvavitve (%)	1,6	0,4	3,3
Intrakranialne krvavitve (%)	0,6	0,4	1,2*
Krvavitve v prebavilih (%)	4,3	2,6	1,9
* opredelitev v PRoFESS zajema intraokularno krvavitev (0,2%)			

Razvrstitev neželenih učinkov zdravila ASASANTIN po organskih sistemih:

Navedba pogostnosti po MedDRA:

zelo pogosti $\geq 1/10$;

pogosti $\geq 1/100$, $< 1/10$;

občasni $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

redki $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$;

zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preiskave

Neznana: podaljšan čas krvavitve

Srčne bolezni

Pogosti: poslabšanje simptomov koronarne srčne bolezni, sinkopa

Občasni: tahikardija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: anemija
Redki: zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitopenija), anemija zaradi pomanjkanja železa kot posledica prikrite gastrointestinalne krvavitve

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol, omotica
Pogosti: intrakranialna krvavitev, glavobol podoben migrenskemu (zlasti na začetku zdravljenja)

Očesne bolezni

Občasni: očesna krvavitev (intraokularna krvavitev)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: epistaksa

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: dispepsija, diareja, slabost, abdominalna bolečina
Pogosti: bruhanje, krvavitev v prebavilih
Občasni: razjede v želodcu ali dvanajstniku
Redki: erozijski gastritis

Bolezni kože in podkožja

Neznana: hemoragija v koži (kontuzija, ekhimoza, hematom)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

Neznana: povečano krvavenje med operacijo ali po njej

Žilne bolezni

Občasni: hipotenzija, oblivanje vročine

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: preobčutljivostne reakcije (izpuščaj, urtikarija, hud bronhospazem, angioedem)

Ugotovili so še naslednje neželene učinke posameznih sestavin, ki so zajeti tudi v seznamu neželenih učinkov za zdravilo ASASANTIN:

Dipiridamol:

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali pri monoterapiji z dipiridamolom, so:

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pokazalo se je, da se dipiridamol vgrajuje v žolčne kamne

Acetilsalicilna kislina:

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali pri monoterapiji z acetilsalicilno kislino, so:

Preiskave

Nenormalni izvid jetrnega delovanja, povečana raven sečne kisline v krvi (lahko povzroči napade protina), podaljšan protrombinski čas

Srčne bolezni

Aritmija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Diseminirana intravaskularna koagulacija, koagulopatija

Bolezni živčevja

Agitacija, možganski edem, letargija, konvulzije

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Tinitus, gluhost

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Dispneja, krvavitev iz dlesni, edem grla, hiperventilacija, pljučni edem, tahipneja

Bolezni prebavil

Predrtje želodčne razjede, predrtje razjede na dvanajstniku, melena, hematemeza, pankreatitis

Bolezni ledvic in sečil

Ledvična odpoved, intersticijski nefritis, ledvična papilarna nekroza, proteinurija

Bolezni kože in podkožja

Multiformni eksudativni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Rabdomioliza

Presnovne in prehranske motnje

Hipoglikemija (otroci), hiperglikemija, žeja, dehidracija, hiperkaliemija, presnovna acidoza, respiratorna alkalozna

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pireksija, hipotermija

Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju

Podaljšana nosečnost, podaljšan porod, prelahek dojenček za gestacijsko starost, mrtvorojeni otrok, predporodna krvavitev, poporodna krvavitev

Bolezni imunskega sistema

Anafilaktične reakcija (zlasti pri astmatičnih bolnikih)

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Hepatitis, Reyev sindrom

Psihiatrične motnje

Stanje zmedenosti

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Zaradi razmerja med odmerkom dipiridamola in acetilsalicilne kisline v zdravlilu bodo med znaki in simptomi, ki jih povzroči preveliko odmerjanje, verjetno prevladovali tisti, ki jih povzroča dipiridamol.

Ker so poročila redka je o prevelikem odmerjanju dipiridamola malo podatkov. Pričakovani simptomi, ki se lahko pojavijo po vnosu prevelikega odmerka, so občutek toplote, rdečica, znojenje, nemir, občutek šibkosti, vrtoglavica in anginozne težave. Možna sta padec krvnega tlaka in tahikardija.

Znaki in simptomi manjše, akutne prekoračitve odmerka acetilsalicilne kisline so hiperventilacija, tinitus, slabost, bruhanje, motnje vida in sluha, vrtoglavica in stanja zmedenosti.

Zlasti pri starejših bolnikih se lahko kot simptoma zaužitja prevelikega odmerka pojavita vrtoglavica in tinitus.

Zdravljenje

Priporočeno je simptomatično zdravljenje. Presoditi je treba o izpiranju želodca. Dajanje ksantinskih derivatov (npr. aminofilina) lahko odpravi hemodinamične učinke prevelikega odmerka dipiridamola. Dipiridamol se obsežno porazdeli v tkiva in pretežno izloča skozi jetra, zato postopki za njegovo pospešeno odstranjevanje iz telesa predvidoma niso učinkoviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina
Oznaka ATC: B01AC30

Antitrombotično delovanje kombinacije acetilsalicilne kisline in dipiridamola temelji na njihovih različnih biokemičnih mehanizmih delovanja.

Acetilsalicilna kislina ireverzibilno inaktivira encim ciklooksigenazo v trombocitih in s tem prepreči nastajanje tromboksana A₂, močnega induktorja agregacije trombocitov in vazokonstrikcije.

Dipiridamol in vitro ter in vivo zavira privzem adenzina v eritrocite, trombocite in endotelijske celice. Največji zaviralni učinek je približno 80-odstoten in je v območju terapijskih koncentracij (0,5 do 2 µg/ml) odvisen od velikosti odmerka. Posledica tega učinka je lokalno povečana koncentracija adenzina, ki deluje na trombocitni receptor A₂, kar spodbuja trombocitno adenilat-ciklazo, zaradi česar se poveča količina trombocitnega cikličnega adenzinmonofosfata (cAMP).

Prihaja torej do zaviranja agregacije trombocitov, ki jo povzročajo različni dejavniki, kot so trombocite aktivirajoči faktor (PAF), kolagen in adenzindifosfat (ADP). Zaradi manjše agregacije trombocitov se poraba trombocitov zmanjša in približa normalni vrednosti. Adenzin poleg tega širi žile, kar je eden od mehanizmov, ki pojasnjujejo dipiridamolovo vazodilacijsko delovanje.

Podatki tudi kažejo, da dipiridamol pri bolnikih po možganski kapi zmanjša gostoto protrombotičnih površinskih beljakovin (PAR-1: trombinski receptor) na trombocitih ter da zmanjša raven c-reaktivne beljakovine (CRP) in von Willebrandovega faktorja (vWF). Raziskave *in vitro* so pokazale, da dipiridamol selektivno zavira vnetne citokine (MCP-1 in MMP-9), ki nastajajo pri interakciji med trombociti in monociti.

Dipiridamol zavira fosfodiesterazo (PDE) v različnih tkivih.

Medtem ko je zaviralni učinek na ciklični adenzinmonofosfat-fosfodiesterazo (cAMP-PDE) šibak, terapevtske koncentracije dipiridamola zavirajo ciklični gvanozinmonofosfat-fosfodiesterazo (cGMP-PDE) in tako dodatno povečajo količino cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP), katerega povečanje povzroča EDRF (sproščajoči faktor endotelijskega izvora, identificiran kot dušikov oksid (NO)).

Dipiridamol poveča sproščanje t-PA iz mikrožilnih endotelijskih celic. Zanj se je namreč pokazalo, da odvisno od velikosti odmerka poveča protitrombotične učinke endotelijskih celic na nastanek tromba na bližnjem subendotelijskem matriksu. Dipiridamol je močan lovilecoksi- in peroksi radikalov.

Dipiridamol spodbuja endotelijsko biosintezo in sproščanje prostaciklina ter zmanjša trombogenost subendotelijskih struktur, tako da poveča koncentracijo varovalnega mediatorja 13-HODE (13-hidroksioktadekadienske kisline).

Medtem ko acetilsalicilna kislina zavira le agregacijo trombocitov, zavira dipiridamol tudi aktivacijo in adhezijo trombocitov. Kombinacija obeh deluje zato še ugodneje od posamičnih zdravil.

Klinična preskušanja

Zdravilo ASASANTIN so preskušali v dvojno slepi, s placebom nadzorovani, 24 mesečni raziskavi (European Stroke Prevention Study 2 – ESPS-2), v kateri sta imela 6602 bolnika ishemično možgansko kap ali prehodni ishemični napad (TIA) v treh mesecih pred vključitvijo. Bolnike so naključno razvrstili v eno od štirih skupin: zdravilo ASASANTIN (ASK/dipiridamol s podaljšanim sproščanjem) po 25 mg/200 mg; dipiridamol s podaljšanim sproščanjem (ER-DP) po 200 mg samostojno; ASK po 25 mg samostojno; ali placebo. Bolniki so prejeli po eno kapsulo dvakrat na dan (zjutraj in zvečer). Ocena učinkovitosti je zajemala analizo možganske kapi (usodna ali neusodna) in smrti (iz vseh vzrokov), ki jo je potrdila skupina za oceno zbolewnosti in umrljivosti po slepi metodi. V raziskavi ESPS-2 je zdravilo ASASANTIN v primerjavi s samo ASK v odmerkih po 50 mg na dan za 23,1 % zmanjšal tveganje možganske kapi ($p = 0,006$) in za 24,7 % v primerjavi s samim dipiridamolom s podaljšanim sproščanjem v odmerkih po 400 mg na dan ($p = 0,002$). V primerjavi s placebom je zdravilo ASASANTIN zmanjšalo tveganje možganske kapi za 37 % ($p < 0,001$).

Izsledke raziskave ESPS-2 potrjujejo izsledki raziskave European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPRIT), v kateri so proučevali kombinirano zdravljenje z dipiridamolom po 400 mg na dan (83 % bolnikov, zdravljenih z dipiridamolom s podaljšanim sproščanjem) in ASK po 30 do 325 mg na dan. V skupini, ki sta prejeli samo ASK ($n = 1376$) ali kombinacijo ASK in dipiridamola ($n = 1363$), so skupaj vključili 2739 bolnikov po ishemični možganski kapi arterijskega izvora. Primarni opazovani dogodek je bil sestavljeni dogodek, in sicer smrt iz vseh žilnih vzrokov, neusodna možganska kap, neusodni miokardni infarkt ali večja krvavitev. Pri bolnikih v skupini, ki je jemala ASK in dipiridamol, se je tveganje primarnega,

sestavljene opazovanega dogodka zmanjšalo za 20 % ($p < 0,05$) v primerjavi z bolniki, ki so jemali samo ASK (12,7 % v primerjavi s 15,7 %; razmerje tveganja 0,80, 95-odstotni interval zaupanja 0,66 do 0,98).

Raziskava PRoFESS (**PR**evention **R**egimen **F**or **E**ffectively avoiding **S**econd **S**trokes) je bila mednarodna, dvojno slepa, 2 x 2 faktorska raziskava z dvojnimi placebom ter z aktivnim in placebnim nadzorom pri vzporednih skupinah naključno izbranih bolnikov, v kateri so primerjali zdravilo ASASANTIN s klopidogrelom in telmisartan z ustreznim placebom pri preprečevanju možganske kapi pri bolnikih, ki so že imeli ishemično možgansko kap nekardioemboličnega izvora. Skupno so 20332 bolnikov naključno razvrstili v skupino z zdravilom ASASANTIN ($n = 10181$) ali skupino s klopidogrelom ($n = 10151$), ki so ju prejeli ob standardnem zdravljenju. Primarni opazovani dogodek je bil čas do prve ponovitve možganske kapi katerekoli oblike.

Pojavnost primarnega opazovanega dogodka je bila v obeh skupinah podobna (9,0 % pri zdravilu ASASANTIN in 8,8 % pri klopidogrelu: razmerje tveganja 1,01, 95-odstotni IZ 0,92–1,11). Med skupinama, ki sta prejeli zdravilo ASASANTIN ali klopidogrel, niso odkrili značilnih razlik niti pri več drugih pomembnih vnaprej določenih opazovanih dogodkih, vključno s sestavljenim opazovanim dogodkom ponovitev možganske kapi, miokardni infarkt ali smrt žilnega vzroka (13,1 % v obeh zdravljenih skupinah; razmerje tveganja 0,99, 95-odstotni IZ 0,92–1,07) in sestavljenim opazovanim dogodkom ponovitev možganske kapi ali večja krvavitev (11,7 % pri zdravilu ASASANTIN in 11,4 % pri klopidogrelu; razmerje tveganja 1,03, 95-odstotni IZ 0,95–1,11). Funkcionalni nevrološki izid 3 mesece po ponovitvi možganske kapi so ocenili z lestvico MRS (Modified Rankin Scale), ki med skupinama, ki sta prejeli zdravilo ASASANTIN ali klopidogrel, ni pokazala pomembne razlike v porazdelitvi ocen na lestvici MRS ($p = 0,3073$ po testu Cochran-Armitage za linearni trend).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Med peletami dipiridamola s podaljšanim sproščanjem in acetilsalicilno kislino ni omembe vrednih farmakokinetičnih interakcij. Zato je farmakokinetika zdravila ASASANTIN razvidna iz farmakokinetike posamičnih sestavin.

Dipiridamol

(Večina farmakokinetičnih podatkov se nanaša na zdrave prostovoljce.)

Za dipiridamol je značilna linearna farmakokinetika pri vseh odmerkih, ki jih uporabljamo za zdravljenje.

Za dolgotrajno zdravljenje smo razvili kapsule dipiridamola s prirejenim sproščanjem s peletami. Problem od pH odvisne topnosti dipiridamola, ki preprečuje raztapljanje v spodnjem delu prebavil (kjer morajo pripravki s podaljšanim sproščanjem še vedno sproščati učinkovino), smo odpravili s kombiniranjem z vinsko kislino. Poznejše sproščanje omogoča difuzijska membrana, ki je z razprševanjem nanešena na pelete.

Več kinetičnih raziskav, izvedenih v ravnotežnem stanju, je pokazalo, da so vsi farmakokinetični parametri, s katerimi lahko ustrezno ovrednotimo farmakokinetične lastnosti pripravkov s prirejenim sproščanjem, pri kapsulah dipiridamola s prirejenim sproščanjem, danih 2-krat na dan, bodisi enakovredni ali nekoliko boljši kot pri tabletah dipiridamola, danih 3- ali 4-krat na dan. Biološka razpoložljivost je nekoliko večja, največje koncentracije so podobne, najnižje koncentracije so precej večje in manjše je nihanje med največjimi in najmanjšimi koncentracijami.

Absorpcija

Absolutna biološka razpoložljivost je približno 70-odstotna. Ker se med prvim prehodom presnovi približno 1/3 vnesenega odmerka, je absorpcija dipiridamola iz kapsul ASASANTIN s prirejenim sproščanjem predvidoma skoraj popolna.

Pri dnevnem odmerjanju 400 mg zdravila ASASANTIN (po 200 mg 2-krat na dan) doseže dipiridamol največje plazemske koncentracije približno 2 do 3 ure po jemanju. Povprečna vrednost največjih koncentracij v ravnotežnem stanju je 1,98 µg/ml (1,01 do 3,99 µg/ml), najmanjše koncentracije pa so 0,53 µg/ml (0,18 do 1,01 µg/ml).

Hrana ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko dipiridamola v trdih kapsulah s prirejenim sproščanjem zdravila ASASANTIN.

Porazdelitev

Zaradi velike lipofilnosti, log P 3,92 (n-oktanol/0,1 n, NaOH), se dipiridamol porazdeli v številne organe. Pri živalih se dipiridamol prednostno porazdeljuje v jetra, nato v pljuča, ledvice, vranico in srce.

Hitra faza porazdelitve, ki je značilna za intravensko dajanje, pri peroralnem vnosu ni razvidna.

Navidezni volumen porazdelitve v osrednjem predelu (V_c) je približno 5 l (podoben plazemskemu volumnu). Navidezni volumen porazdelitve v ravnotežnem stanju je približno 100 l, kar kaže na porazdelitev v različne predele.

Zdravilo ne prehaja v pomembni količini skozi krvnomožgansko pregrado.

Skozi posteljico prehaja zelo majhna količina dipiridamola. Pri eni ženski so v mleku izmerili približno eno sedemnajstino plazemske koncentracije.

Na beljakovine se veže približno 97 do 99 % dipiridamola, pretežno na kisli glikoprotein alfa-1 in albumin.

Presnova

Dipiridamol se presnavlja v jetrih, in sicer pretežno s konjugacijo z glukuronsko kislino, v kateri nastaja pretežno monoglukuronid in samo majhna količina diglukuronida. V plazmi je približno 80 % skupnega odmerka v obliki matične spojine, 20 % pa kot monoglukuronid.

Farmakodinamična aktivnost dipiridamolovih glukuronidov je precej manjša od dipiridamolove.

Izločanje

Prevladujoča razpolovna doba je po peroralnem dajanju približno 40 minut, enako kot po intravenskem dajanju.

Izločanje matične spojine skozi ledvice je zanemarljivo (< 0,5 %). S sečem se izloči majhna količina glukuronidnega presnovka (5 %), presnovki se pretežno (približno 95 %) izločijo z žolčem v blato, nekaj podatkov pa kaže, da prihaja do ponovnega prehajanja v enterohepatični obtok.

Skupni očistek je približno 4,17 ml/s (250 ml/min), povprečni čas zadrževanja v telesu pa približno 11 ur (intrinzični povprečni čas zadrževanja je približno 6,4 ure in povprečni absorpcijski čas 4,6 ure).

Tako kot pri intravenskem dajanju je podaljšana končna razpolovna doba izločanja, ki traja približno 13 ur. Končna razpolovna doba nima večjega pomena, saj ima le majhen delež

skupnega območja pod krivuljo (AUC), kar potrjuje podatek, da doseže učinkovina pri zdravljenju s trdimi kapsulami s prirejenim sproščanjem, ki jih bolnik jemlje 2-krat na dan, ravnotežno stanje v 2 dneh.

Po večkratnem jemanju se zdravilo ne kopiči pomembneje.

Kinetika pri starejših

Pri starejših (> 65 let) so koncentracije dipiridamola v plazmi (določene kot AUC) med zdravljenjem s tabletami približno za 50 % večje, z zdravilom ASASANTIN s prirejenim sproščanjem pa približno za 30 % večje kot pri mlajših osebah (< 55 let). Razlika, do katere prihaja pri peletah s prirejenim sproščanjem, je v glavnem posledica manjšega očistka. Kaže, da je absorpcija podobna.

Podobno povečanje koncentracij v plazmi pri starejših bolnikih so zasledili v raziskavi ESPS2 za PERSANTIN® s prirejenim sproščanjem in zdravilom ASASANTIN.

Kinetika pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem

Ker se skozi ledvice izloči zelo majhna količina zdravila (5 %), se farmakokinetika pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem predvidoma ne spremeni. V raziskavi ESPS2 pri bolnikih z očiščkom kreatinina od približno 0,25 ml/s (15 ml/min) do > 1,67 ml/s (100 ml/min) niso zasledili nikakršnih sprememb farmakokinetike dipiridamola ali njegovega glukuronidnega presnovka, če so podatke priredili starostnim razlikam.

Kinetika pri bolnikih z jetrnim odpovedovanjem

Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem ni bilo razlik v plazemski koncentraciji dipiridamola, povečala pa se je količina glukuronidov (z majhno farmakodinamično aktivnostjo). Predlagajo odmerjanje dipiridamola brez omejitev, če bolnik nima kliničnih znakov jetrne odpovedi.

Acetilsalicilna kislina

Absorpcija

Acetilsalicilna kislina se po peroralnem dajanju hitro in povsem absorbira iz želodca in črevesa. Približno 30 % odmerka acetilsalicilne kisline se predsistemske hidrolizira v salicilno kislino. Po dajanju dnevnega odmerka po 50 mg acetilsalicilne kisline v zdravilu ASASANTIN (25 mg dvakrat na dan) je njena koncentracija v plazmi največja 30 minut po posamičnem odmerku, njena največja koncentracija v plazmi v ravnotežnem stanju pa je bila približno 360 ng/ml; koncentracija salicilne kisline v plazmi, približno 1100 ng/ml, je največja po 60 do 90 minutah. Hrana na farmakodinamiko acetilsalicilne kisline v zdravilu ASASANTIN ne vpliva pomembneje.

Porazdelitev

Acetilsalicilna kislina se hitro pretvori v salicilat, toda prvih 20 minut po dajanju je prevladujoča oblika zdravila. Koncentracija acetilsalicilne kisline v plazmi se hitro manjša, in sicer z razpolovno dobo, ki je približno 15 minut. Njen glavni presnovek je salicilna kislina, ki se obsežno veže na beljakovine v plazmi, njegova vezava pa je odvisna od koncentracije (nelinearna). Pri majhnih koncentracijah (< 100 µg/ml) se približno 90 % salicilne kisline veže na albumin. Salicilati se obsežno porazdelijo v vsa tkiva in telesne tekočine, tudi v osrednji živčni sistem, mleko in plodova tkiva.

Presnavljanje

Nespecifične esteraze acetilsalicilno kislino hitro presnavljajo v salicilno kislino, ta pa nadalje v salicilurično kislino, salicilni fenolni glukuronid, salicilni acilni glukuronid in v manjši količini v

gentisko in gentizurično kislino. Nastajanje glavnih presnovkov salicilurične kisline in salicilnega fenolnega glukuronida je hitro nasičeno in poteka z Michaelis-Mentenovo kinetiko; druge presnovne poti so procesi prvega reda.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja acetilsalicilne kisline iz plazme je 15 do 20 minut; razpolovna doba izločanja glavnega presnovka salicilne kisline je po majhnih odmerkih (na primer 325 mg) 2 do 3 ure; po velikih pa se lahko zaradi nelinearnega presnavljanja in vezave za beljakovine v plazmi podaljša na 30 ur.

Več kot 90 % acetilsalicilne kisline se izloči v obliki presnovkov skozi ledvice. Delež salicilne kisline, ki se izloči nespremenjen s sečem, se povečuje z večanjem odmerka, medtem ko se z dviganjem pH seča povečuje tudi ledvični očistek skupnega salicilata.

Kinetika pri bolnikih z ledvično okvaro

Ledvična disfunkcija: uporabi acetilsalicilne kisline se je treba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije manj kot 0,17 ml/s (10 ml/min)) izogibati. Poročali so o povečanju skupne koncentracije salicilne kisline v plazmi in njenega nevezanega deleža.

Kinetika pri bolnikih z jetrno okvaro

Jetrna disfunkcija: uporabi acetilsalicilne kisline se je treba izogibati pri bolnikih z močno zmanjšanim jetrnim delovanjem. Poročali so o povečanju nevezanega deleža salicilne kisline.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah o toksičnosti enkratnih odmerkov po peroralnem dajanju kombinacije dipiridamola in acetilsalicilne kisline je znašal akutni toksični odmerek več gramov na kilogram za glodavce in 900 mg/kg za pse. Dobljene vrednosti so ustrezale količini acetilsalicilne kisline v zmesi. Dipiridamol ni imel dodatnega ali sinergističnega učinka, ne glede na dejansko razmerje (dipiridamol : acetilsalicilna kislina = 1 : 0,125 ali 1 : 4 do 1 : 6). Tarčnih organov niso določili, vzrok pogina pa je bila odpoved srca in ožilja.

V študijah s ponovljenim dajanjem pripravka dipiridamola in acetilsalicilne kisline v razmerju 1 : 4 do 1 : 5 največ 6 mesecev, so podganam in psom dajali odmerke do 400 mg/kg. Podgane so te odmerke prenašale brez večjih znakov zastrupitve.

Odmerki po 200 mg/kg in večji so bili za pse toksični. Povzročali so spremembe v prebavilih, ki so bile posledica deleža po 320 mg/kg acetilsalicilne kisline, ter miokardne in endokardialne motnje in nefritis, ki so bili posledica deleža po 40 mg/kg dipiridamola. Podobne spremembe so zasledili tudi po dajanju posamičnih sestavin v primerljivih odmerkih. Glede na opisane rezultate kombinacija ni povzročala znakov, ki bi kazali na seštevanje ali povečanje toksičnih učinkov.

V študijah o teratoloških učinkih so podganam in kuncem dajali odmerke do toksične velikosti za samice, z razmerjem dipiridamola in acetilsalicilne kisline 1 : 5,4. Hkrati s testiranjem z največjim odmerkom so ločeno izvajali testiranje v drugi skupini, ki je prejemale samo acetilsalicilno kislino v enakih odmerkih. Poleg toksičnih učinkov na samice so po dajanju velikih odmerkov kombinacije (405 mg/kg pri podganah in 135 mg/kg pri kuncih) zasledili večji odstotek resorpcij, ki je pri podganah dosegel 100 %, in manjšo telesno maso mladičev. Okvare mladičev so zasledili v skupinah, ki so prejemale samo acetilsalicilno kislino, v skupinah, ki so prejemale kombinacijo dipiridamola in acetilsalicilne kisline, pa jih ni bilo.

Študije o učinku na plodnost in študije, s katerimi so raziskovali učinke v času pred kotitvijo, med in po njej, so izvajali samo s posamičnima sestavinama zdravila. Motenj plodnosti niso zasledili. Zaradi znanih učinkov acetilsalicilne kisline v pozni nosečnosti je zdravljenje s kombinacijo dipiridamola in acetilsalicilne kisline priporočljivo samo, kadar je nujno potrebno. Zdravljenje s kombinacijo je kontraindicirano zlasti v zadnjih treh mesecih nosečnosti. Ker se obe sestavini kombiniranega zdravila izločata z materinim mlekom, dojenje kljub majhni koncentraciji zdravila v mleku med zdravljenjem ni priporočljivo.

Obsežne raziskave in vitro ter in vivo niso odkrile mutagenih učinkov zdravila.

Tumorogeno delovanje zdravila so raziskovali pri podganah in miših z odmerki do največ 450 mg/kg, kar ustreza 75 mg/kg dipiridamola in 375 mg/kg acetilsalicilne kisline. Rezultati raziskav niso pokazali tumorogenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete acetilsalicilne kisline:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
koruzni škrob
koloidni silicijev dioksid
aluminijev stearat

Obloga tablete acetilsalicilne kisline:

saharoza
arabski gumi
titanov dioksid (E171)
smukec

Pelete dipiridamola:

vinska kislina (E334)
arabski gumi
povidon
kopolimer metakrilne kisline in metilmetakrilata 1:2 (Eudragit S 100)
hipromelozaftalat HP55
hipromeloza
triacetin
smukec
dimetikon 350
stearinska kislina

Kapsula:

želatina
barvilo E172 - rdeči železov oksid (pokrovček kapsule)
barvilo E172 - rumeni železov oksid (telo kapsule)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 60 trdimi kapsulami s prirejenim sproščanjem v plastenki iz polipropilena z za otroke varno navojno zaporko iz polipropilena/polietilena.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-148/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja: 27.12.2001

Datum podaljšanja dovoljenja: 09.02.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.10.2011