

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Asasantin[®] Retard 200 mg/25 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, ks. 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova. Asasantin Retard 200 mg/25 mg depotkapselit ovat kovia liivatekapseleita, joissa on punainen yläosa ja luunvalkoinen alaosa (7,6 mm x 24 mm). Kapselit sisältävät keltaisia dipyridamolirakeita, joista lääkeaine vapautuu säädetyllä tavalla (modified release) sekä valkoisen, asetyylisalisyylihappoa sisältävän tabletin, jonka halkaisija on 6,3 mm. Asetyyilisalisyylihappo on tavallisessa nopeasti imeytyvässä tablettimuodossa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iskeemisen aivohalvauksen ja ohimenevien iskeemisten kohtausten, TIA-kohtausten, sekundaaripreventio.

4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelava annos on 1 depotkapseli 2 kertaa päivässä, tavallisesti 1 depotkapseli aamuin illoin, joko aterioiden yhteydessä tai muulloin. Depotkapseli on nieltävä kokonaisuena ja sen kanssa nautitaan lasillinen vettä. Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmistetta ei suositella lapsille.

Vaihtoehtoinen annostus, jos hoidon alussa ilmenee kovaa päänsärkyä

Jos hoidon alussa ilmenee kovaa päänsärkyä, otetaan yksi depotkapseli nukkumaan mennessä ja pieni annos asetyylisalisyylihappoa aamulla. Koska tämän annostuksen tehosta ei ole tehty tutkimuksia, ja koska päänsärky lievenee hoidon jatkuessa, potilaiden tulisi palata normaaliannostukseen niin pian kuin mahdollista, yleensä yhden viikon sisällä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys jollekin valmisteeseen sisällyttämälle aineelle tai salisylaateille.

Aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava tai verenvuototaipumus.

Raskauden viimeinen kolmannes.

Valmistetta ei tule käyttää sellaisissa harvinaisissa periytyvissä sairauksissa, joissa valmisteeseen sisällyttämät apuaineet eivät sovi (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriskin takia Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmistetta, kuten muitakin verihiutaleiden toimintaan vaikuttavia aineita, tulee käyttää varoen potilailla, joilla on lisääntynyt verenvuotoriski ja

potilaita tulee seurata huolellisesti verenvuodon merkkien varalta, mukaanlukien piilevät verenvuodot.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa valmistetta potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti vuotoriskiä mahdollisesti lisääviä lääkkeitä, kuten verihiihtaleiden toimintaan vaikuttavia aineita (klopidogreeli, tiklopidiini) tai selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t).

Päänsärkyä tai migreenin kaltaista päänsärkyä, jota voi esiintyä etenkin Asasantin Retard 200 mg/25 mg -hoidon alussa, ei tule hoitaa kipua lievittäväillä asetyylisalisyylihapo-annoksilla.

Dipyridamoli on muiden ominaisuuksiensa ohella vasodilataattori, minkä vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta potilaille, joilla on vaikea sepelvaltimotauti, mukaanlukien epästabili angina pectoris tai äskettäin sairastettu sydäninfarkti, subvalvulaarinen aorttastenoosi tai hemodynaaminen instabiliteetti (esim. dekompensoiva sydämen vajaatoiminta). Kliinisen kokemuksen perusteella suositellaan, että potilaat, joita hoidetaan suun kautta annettavalla dipyridamolilla ja jotka läpikäyvät farmakologisen rasisuskokeen i.v.-dipyridamolilla, lopettavat suun kautta otettavan dipyridamolien käytön 24 tuntia ennen rasisuskokeetta. Käytön lopettamatta jättäminen saattaa heikentää kokeen herkkyyttä.

Myastenia gravis -potilaiden hoitoa voidaan joutua säätämään dipyridamoliannoksen muuttamisen jälkeen (ks. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Joitain tapauksia on raportoitu, joissa konjugoitumatonta dipyridamolia on esiintynyt sappikivissä vaihtelevassa määrin (dipyridamolien osuus on ollut enimmillään 70% kiven kuivapainosta). Kaikissa tapauksissa potilaat ovat olleet iäkkäitä, heillä on ollut sappitietulehdus ja heitä on hoidettu vuosia dipyridamolilla. Ei kuitenkaan ole viitettä siitä, että dipyridamoli olisi ollut syynä sappikivien muodostumiseen. On mahdollista että sapessa on tapahtunut konjugoidun dipyridamolien bakteerinen deglukuronidisaatio. Tämä mekanismi voi aiheuttaa dipyridamolien esiintymisen sappikivissä.

Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmisteen sisältämän asetyylisalisyylihapon vuoksi tulee varovaisuutta noudattaa annettaessa valmistetta potilaille, joilla on astma, allerginen riniitti, nenäpolyyppejä, krooninen tai uusiva maha- tai pohjukaissuolisairaus, munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin vajaumus. Varovaisuutta tulee myös noudattaa hoidettaessa potilaita, jotka ovat yliherkkiä tulehdukskipuläläkkeille. Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmisteen sisältämää asetyylisalisyylihapo annoksen määrää ei ole tutkittu sydäninfarktin sekundaari preventiossa.

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

Lapsille annetun asetyylisalisyylihapon ja Reyen oireyhtymän välillä on mahdollinen yhteys. Reyen oireyhtymän riskin takia Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmistetta ei tule 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.

Suosittelun vuorokausiannos sisältää 106 mg laktoosia ja 22,5 mg sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi- ja/tai galaktoosi-intoleranssi (esim. galaktosemia) ei tulisi käyttää valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dipyridamoli lisää adenosiniin pitoisuutta plasmassa ja voimistaa sen kardiovaskulaarisia vaikutuksia, minkä vuoksi adenosiniinannoksen säätämistä tulee harkita (ks. kohta 5.1. Farmakodynamiikka). Dipyridamoli saattaa voimistaa verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta ja kumota

kolinesteraasi-inhibiittoreiden antikolinesteraasivaikutuksen ja siten mahdollisesti huonontaa myastenia gravis -potilaiden tilaa.

Kun dipyridamolia käytetään yhdessä asetyyylisalisyylihapon tai varfariinin kanssa, näiden valmisteiden varotoimenpiteet ja siedettävyyys tulee huomioida. Asetyyylisalisyylihapon on osoitettu voimistavan antikoagulanttien (esim. kumariinijohdokset ja hepariini), verihiutaleiden toimintaan vaikuttavien aineiden (klopidogreeli, tiklopidiini) sekä valproiinihapon ja fenytoiinin vaikutusta, mikä voi johtaa lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Selektiiviset serotoniin takaisinoton estäjät (SSRI:t) saattavat lisätä vuotoriskiä. Asetyyylisalisyylihapon ja samanaikainen tulehduskipulääkkeiden, kortikosteroidien tai kroonisen alkoholin käyttö myös lisää maha-suolikanavan haittavaikutuksia. Dipyridamolien yhdistäminen asetyyylisalisyylihappoon ei lisää verenvuototapausten määrää. Verenvuotoriskin ei ole myöskään havaittu lisääntyvän yhdistettäessä dipyridamoli varfariinihoitoon.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyyylisalisyylihapon verihiutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. 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 (katso kohta 5.1).

Hypoglykeemisten aineiden vaikutus ja metotreksaatin toksisuus saattavat voimistua käytettäessä niitä yhdessä asetyyylisalisyylihapon kanssa. Asetyyylisalisyylihapo saattaa vähentää spirinolaktonin natriureettista vaikutusta ja estää urikosuuristen aineiden, esim. probenesidin tai sulfiinipyratsonin, vaikutusta.

4.6 Raskaus ja imetys

Dipyridamolien ja matala-annoksisen asetyyylisalisyylihapon turvallista käyttöä raskauden aikana ei ole riittävästi osoitettu. Prekliiniset tutkimukset eivät ole antaneet viitteitä haitallisista vaikutuksista. Asasantin Retard 200 mg/25 mg depotkapseleita tulee käyttää alkuraskauden aikana ainoastaan jos lääkäri katsoo, punnittuaan hyödyn ja haitat, käytön välttämättömäksi. Asasantin Retard 200 mg/25 mg on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Dipyridamoli ja salisylaatit erittyvät äidinmaitoon, minkä vuoksi Asasantin Retard 200 mg/25 mg depotkapseleiden käyttö imetyksen aikana tulee kyseeseen vain lääkärin tarkan harkinnan perusteella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tunneta.

4.8 Haittavaikutukset

Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmisteiden haittavaikutusprofiilia selvitetiin kahdella suuren mittaluokan tutkimuksella (ESPS-2, PRoFESS), joihin osallistui yhteensä 26 934 potilasta, joista 11 831 potilasta hoidettiin Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmisteella. Lisäksi tähän sisällytettiin spontaaniraportoinnista myös ne tapahtumat, jotka saatujen tietojen perusteella voitiin luokitella haittavaikutuksiksi.

Koodijärjestelmän rakenteen vuoksi verenvuototapahtumat on jaettu useaan elinjärjestelmäluokkaan; sen vuoksi alla olevassa taulukossa on esitetty yhteenvedo verenvuodoista.

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

	ESPS-2		PRoFESS
	Asasantin Retard 200 mg/25 mg	Lumelääke	Asasantin Retard 200 mg/25 mg
Hoidetut potilaat (N (%))	1650 (100)	1649 (100)	10055 (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 %)			

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$).

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

Yleinen: Yliherkkyysoireet (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: Sepelvaltimotautien oireiden paheneminen, pyörtäminen
 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: Eroosiivinen gastriitti

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmisteelle listattujen haittavaikutusten lisäksi yksittäisillä lääkeaineilla on havaittu alla lueteltuja haittavaikutuksia; näitä ei kuitenkaan toistaiseksi ole raportoitu Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmisteella.

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, verioksennus, haimatulehdus

Maksa ja sappi

Hepatiitti, Reyen oireyhtymä

Iho ja ihonalainen kudos

Monimuotoinen punavihoittuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Rabdomyolyysi

Munuaiset ja virtsatiet

Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen munuaistulehdus, munuaisnystykuolio, proteinuria

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

Pitkittynyt raskaus, pitkittynyt synnytys, vastasyntyneen pieni koko, kuolleenä 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 protorombiiniaika

4.9 Yliannostus

Oireet

Johtuen valmisteen dipyridamoli ja asetyylisalisyylihapo määrien suhteesta ovat dipyridamolin yliannostusoireet todennäköisimmin hallitsevia yliannostustapauksessa.

Dipyridamolin yliannostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Yliannostuksen oireita voivat olla lämmön tunne, punastuminen, hikoilu, pulssin kiihtyminen, rauhattomuus, heikotus, huimaus, verenpaineen lasku ja rintakivut. Asetyylisalisyylihapon lievän yliannostuksen oireita ovat hyperventilaatio, korvien soiminen, pahoinvointi, oksentelu, näkökyvyn ja kuulon heikkeneminen, huimaus ja sekavuus. Huimaus ja korvien soiminen voivat varsinkin iäkkäillä potilailla olla yliannostuksen oire.

Hoito

Lääkehiilen avulla pyritään estämään vaikuttavien aineiden imeytyminen verenkiertoon.

Oireenmukaista hoitoa suositellaan. Mahahuuhtelua pitäisi harkita, jos lääkkeen ottamisesta on kulunut vain lyhyt aika. Ksantiinijohdosten, esim. aminofylliinin, antaminen saattaa kumota dipyridamolin yliannostuksen hemodynaamiset vaikutukset. Koska dipyridamolin jakautuminen kudoksiin on runsasta ja se eliminoituu pääasiassa maksan kautta, sen poistaminen ekstrakorporaalisin menetelmin on vaikeaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Dipyridamoli on trombosyyttien aggregaatiota estävä sekä vasodilatoiva aine. Dipyridamolin antitromboottinen vaikutus perustuu sen kykyyn modifioida verihituleiden toimintaa usealla eri tavalla. Se mm. estää verihituleiden adheesiota ja aggregaatiota, joiden on osoitettu liittyvän veritulpan muodostumiseen. Dipyridamoli pidentää myös verihituleiden elinikää tiloissa, joissa se on lyhentynyt, kuten esim. valtimopuolen tromboembolisissa sairauksissa. Dipyridamoli aikaansaa vasodilataation epäsuorasti kahden eri mekanismin kautta; estämällä adenosiniin takaisinottoa soluihin ja estämällä cGMP-fosfodiesteriinin toimintaa.

Dipyridamoli estää adenosiniin takaisinottoa punasoluihin, verihituleihin ja endoteelisoluihin *in vitro* ja *in vivo*; esto nousee suurimmillaan noin 80 prosenttiin ja on terapeuttisilla pitoisuuksilla (0,5 – 2 mikrog/ml) annoksesta riippuvainen. Näin ollen verihituleen A₂-reseptoriin vaikuttavan adenosiniin

pitoisuus lisääntyy paikallisesti, mikä stimuloi verihiutaleiden adenyylaattisyklaasia ja lisää verihiutaleiden cAMP-pitoisuuksia.

Erilaisten ärsykkeiden, kuten verihiutaleita aktivoivan tekijän (platelet activating factor, PAF), kollageenin ja adenosiinidifosfaatin (ADP), aiheuttama verihiutaleiden aggregaatio estyy. Adenosiinilla on lisäksi verisuonia laajentava vaikutus, ja tämä on yksi mekanisimi, jolla dipyridamoli laajentaa verisuonia.

Aivohalvauspotilailla dipyridamolin 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 sytokiinejä (MCP-1 ja MMP-9).

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

Lisäksi dipyridamoli stimuloi endoteelin prostasykliinin biosynteesiä ja vapautumista ja vähentää subendoteelisten rakenteiden trombogeenisuutta lisäämällä suojaavan välittäjäaine 13-HODE:n (13-hydroksioktadekadienihappo) pitoisuutta.

Asetyyylisalisyylihappo estää verihiutaleiden aggregaatiota estämällä irreversiibelisti syklo-oksigenaasia trombosyytteissä. Dipyridamolin ja asetyyylisalisyylihapon antitromboottinen vaikutus on additiivinen. Asetyyylisalisyylihappo estää vain verihiutaleiden aggregaatiota, kun taas dipyridamoli ehkäisee myös niiden aktivoitumista ja adheesiota.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyyylisalisyylihapon 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 asetyyylisalisyylihapoannosta 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 % verrattuna ASA:n 50 mg/vrk ($p=0.006$) ja 25 % 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 dipyridamolia 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 (13 % vs. 16 %; riskisuhde 0.80, 95% luottamusväli: 0.66–0.98).

Kansainvälinen PRoFESS (**PR**evention Regimen **F**or **E**ffectively avoiding **S**econd **S**trokes) –tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu (double dummy), aktiivi- ja lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmätutkimus, jossa vertailtiin Asasantin Retard 200 mg/25 mg valmistetta klopidoogreeliin

sekä telmisartaania lumelääkkeeseen aivohalvauksen ehkäisyssä potilailla, joilla oli jo ollut iskeeminen, ei-sydänperäinen aivohalvaus. Tutkimukseen otettiin mukaan henkilöt, jotka olivat ≥ 55 -vuotiaita ja joilla oli ollut iskeeminen aivohalvaus 90 päivän sisällä tutkimukseen tulosta. 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.

Primäärinen 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 Farmakokinetiikka

Asasantin Retard 200 mg/25 mg yhdistelmävalmisteen yksittäiset aineet, dipyridamoli ja asetyylisalisyylihappo, eivät vaikuta toistensa farmakokinetiikkaan.

Dipyridamoli

Dipyridamolin kinetiikka on lineaarista koko annosalueella.

Dipyridamolin hyötyosuus on n. 70 %. Dipyridamolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa Asasantin retard 200 mg/25 mg -annon jälkeen. Ruoka ei vaikuta dipyridamolin farmakokinetiikkaan. Dipyridamoli ei läpäise merkittävästi veri-aivo-estettä.

Dipyridamoli metaboloituu maksassa pääasiassa glukuronidihappokonjugaation kautta lähinnä monoglukuronidiksi sekä pienessä määrin diglukuronidiksi. Eliminaation puoliintumisaika on noin 40 minuuttia. Plasmassa olevasta dipyridamolista noin 80 % on muuttumattomassa muodossa ja 20% monoglukuronidina. Dipyridamoliglukuronidit ovat farmakodynaamisesti huomattavasti vähemmän aktiivisia kuin dipyridamoli. Munuaisten kautta tapahtuva lähtöaineen erittyminen on häviävän pientä. Glukuronidimetaboliittien erittyminen virtsaan on vähäistä (5 %). Metaboliitit erittyvät pääasiassa sapen kautta ulosteisiin. Kokonaispuhdistuma on n. 250 ml/min ja keskimääräinen aika elimistöissä on n. 11 tuntia. Toistuvassa annostelussa ei tapahdu merkittävää kumuloitumista. Iäkkäillä (yli 65-vuotiaat) henkilöillä on havaittu 30 % korkeampia dipyridamolipitoisuuksia plasmassa (AUC:na laskettuna) kuin nuorilla (alle 55-vuotiaat) henkilöillä Asasantin Retard 200 mg/25 mg -annon yhteydessä.

Munuaisten vajaatoiminta ei aiheuta muutoksia farmakokinetiikassa, koska erittyminen munuaisten kautta on hyvin vähäistä. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole havaittu muutoksia plasman dipyridamolipitoisuuksissa, sen sijaan glukuronidien (farmakodynaamisesti matala-aktiivinen) pitoisuus oli kohonnut.

Asetyylisalisyylihappo

Suun kautta annon jälkeen asetyylisalisyylihappo imeytyy nopeasti ja täydellisesti mahalaukussa ja suolessa. Noin 30 % asetyylisalisyylihappoannoksesta hydrolysoituu salisyylihapoksi.

Asetyylisalisyylihapon huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30 minuutissa Asasantin Retard 200 mg/25 mg -annoksen jälkeen. Vakaan tilan asetyylisalisyylihapon pitoisuus plasmassa on keskimäärin 360 ng/ml kun Asasantin Retard 200/25 mg annostellaan kahdesti päivässä. Ruoalla ei ole oleellista

vaikutusta asetyylisalisyylihapon farmakodynamiikkaan. Asetyylisalisyylihapo (puoliintumisaika plasmassa noin 15 minuuttia) muuttuu nopeasti salisylaatiksi, joka on sen vallitseva muoto plasmassa 20 minuuttia suun kautta annon jälkeen.

Salisyylihapo metaboloituu salisyluurihapoksi, salisyylifenoliglukuronidiksi, salisyyliasiyyliglukuronidiksi ja vähemmässä määrin gentisiinihapoksi ja gentisuurihapoksi. Merkittävimpien metaboliittien salisyluurihapon ja salisyylifenoliglukuronidin muodostuminen kyllästyy helposti ja noudattaa Michaelis-Mentenin kinetiikkaa; muut metaboliareitit ovat ensimmäisen asteen prosesseja.

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

Kinetiikka munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla:

Asetyylisalisyylihapon käyttöä pitää välttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min). Kokonaisplasmapitoisuuksien ja salisyylihapon sitoutumattoman osuuden kasvua on raportoitu.

Kinetiikka maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yksittäisiä aineita, dipyridamolia ja asetyylisalisyylihapoa, on tutkittu eläimillä laajasti, eikä kliinisesti merkittäviä turvallisuusriskejä ole havaittu annoksilla, jotka vastaavat ihmisille annettavia terapeuttisia annoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dipyridamolirakeet: Viinihapo, povidoni, Eudragit S 100 (metakryylihaposta ja sen metyyliesteristä koostuva anionipolymeeri), talkki, akaasiakumi, hypromelloosiftalaatti, hypromelloosi, glyserolitriasettaatti, dimetikoni, steariinihapo.

Asetyylisalisyylihapotabletti: laktoosimonohydraatti 53 mg, alumiinistearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, sakkaroosi, akaasiakumi, talkki, väriaine titaanidioksidi (E171)

Kapselin kuori: liivate, puhdistettu vesi ja väriaineet titaanidioksidi (E171) sekä punainen ja keltainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

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

6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis)ohjeet

Korkki sisältää kuivausainetta, jota ei ole tarkoitettu nautittavaksi.

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

23.07.2009