

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diprasorin 200 mg/25 mg kapsel med modifisert frisetting, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 200 mg dipyridamol og 25 mg acetylsalisylsyre.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder 29,2 mg laktose, 0,8 mg metylparahydroksybenzoat (E218), 0,2 mg propylparahydroksybenzoat (E216), 0,04 mg soyalecitin (E322), 0,007 mg nykokkin (E124) og 0,06 mg paraoransje (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard.

Kapsel som inneholder acetylsalisylsyre i en standard frisettingsformulering og dipyridamol i en modifisert frisettingsformulering.

Kapsel med oransje overdel og hvit til off-white underdel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sekundær profylakse av iskemisk slag og transitoriske iskemiske anfall.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pediatrisk populasjon

Diprasorin er ikke anbefalt til bruk hos barn på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet, effekt og dosering.

Voksne, inkludert eldre

Den anbefalte doseringen er én kapsel 2 ganger daglig, vanligvis én morgen og én kveld.

Alternativt regime i tilfeller av uutholdelig hodepine

Ved uutholdelig hodepine under initiering av behandling, bytt til én kapsel ved leggetid og lavdose acetylsalisylsyre om morgenen. Siden det ikke finnes data på resultatet av et slikt regime, og problemet med hodepine blir mindre etter hvert som behandlingen fortsetter, bør pasientene gå tilbake til vanlig doseringsregime så snart som mulig, vanligvis innen én uke.

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av acetylsalisylsyrekomponenten, er Diprasorin kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

På grunn av acetylsalisylsyrekomponenten, er Diprasorin kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Alkohol

Diprasorinkapsler skal ikke tas samtidig med alkoholholdig drikke (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kapslene bør svelges hele med et glass vann, uten å tygge.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller salisylater.
- Peanøtt- eller soyaallergi
- Tidligere hemoragisk cerebrovaskulær hendelse
- Gastriske symptomer eller pasienter som har opplevd magesmerter ved tidligere bruk av dette legemidlet
- Aktivt magesår og/eller gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4)
- Alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon
- Hemoragisk diatase eller koaguleringsforstyrrelser som hemofili og hypoprotrombinemi
- Glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel (G6Pd-mangel)
- Bruk av metotreksat ved doser > 15 mg/uke (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I likhet med andre plateaggregasjonshemmere bør Diprasorin brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko på grunn av risikoen for blødning. Pasienter bør overvåkes nøye med hensyn til eventuelle tegn på blødning, inkludert skjult indre blødning.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som kan øke risikoen for blødning, slik som plateaggregasjonshemmere (f.eks. klopido-rel, tiklopidin) eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), se pkt. 4.5.

Hodepine eller migrenelignende hodepine, som kan forekomme spesielt ved oppstart av behandling med Diprasorin, bør ikke behandles med analgetiske doser acetylsalisylsyre.

I tillegg til andre egenskaper fungerer dipyridamol også som en vasodilator. Det bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig koronarsykdom, inkludert ustabil angina og/eller nylig gjennomgått hjerteinfarkt, venstre ventrikel-obstruksjon eller hemodynamisk ustabilitet (f.eks. ikke-kompensert hjertesvikt).

Pasienter som behandles med regelmessige orale doser av Diprasorin bør ikke motta ytterligere intravenøs dipyridamol. Klinisk erfaring tilsier at pasienter som blir behandlet med oral dipyridamol, og som også har behov for farmakologisk stresstesting med intravenøs dipyridamol, bør avbryte behandling med orale legemidler som inneholder dipyridamol 24 timer før stresstesting.

Hos pasienter med myasthenia gravis kan det være nødvendig å rejustere behandlingen etter endring av dipyridamoldosen (se Interaksjoner).

Enkelte tilfeller hvor ukonjugert dipyridamol hadde blitt inkorporert i gallesten i varierende grad (opp til 70 % av stenenes tørrvekt) er rapportert. Disse pasientene var alle eldre, hadde tegn på økende kolangitt og hadde blitt behandlet med oral dipyridamol i flere år. Det er ikke vist at dipyridamol

initierte dannelsen av gallesten hos disse pasientene. Bakteriell deglukuronidering av konjugert dipyridamol i galle kan være en mulig mekanisme bak tilstedeværelse av dipyridamol i gallestener.

På grunn av acetylsalisylsyrekomponenten bør Diprasorin brukes med forsiktighet hos pasienter med astma, allergisk rhinitt, nesepolypper, kroniske eller tilbakevendende mage- eller duodenalplager eller nedsatt nyre- eller leverfunksjon (kontraindisert hvis alvorlig, se pkt. 4.3).

I tillegg bør forsiktighet utvises hos pasienter med hypersensitivitet mot andre ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Diprasorin er ikke indisert for bruk hos barn og ungdom. Det er en mulig sammenheng mellom acetylsalisylsyre og Reyes syndrom når det gis til barn. Reyes syndrom er en svært sjelden sykdom som påvirker hjernen og leveren, og kan være dødelig. På grunn av dette bør ikke acetylsalisylsyre gis til barn under 16 år, med mindre det er spesifikt indisert (f.eks. ved Kawasaki sykdom).

Dosen av acetylsalisylsyre i Diprasorin har ikke blitt undersøkt ved sekundær profylakse av hjerteinfarkt.

Før kirurgiske prosedyrer, f.eks. tanntrekking, hvor det er en økt risiko for blødning, bør seponering av behandlingen med Diprasorin vurderes. Vanligvis bør behandlingen seponeres 7 dager før operasjon.

Hjelpestoffer

Diprasorin kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Diprasorin kapsler inneholder soyalecitin (E322). Pasienter som er allergisk overfor peanøtter eller soya skal ikke ta dette legemidlet.

Diprasorin kapsler inneholder fargestoffene nykokkin (E124) og paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Diprasorin kapsler inneholder også metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Når dipyridamol brukes i kombinasjon med acetylsalisylsyre eller med warfarin må informasjon vedrørende forsiktighet, advarsler og toleranse for disse preparatene overholdes.

Acetylsalisylsyre har vist seg å forsterke effekten av antikoagulantia (f.eks. kumarinderivater og heparin), plateaggregasjonshemmere (f.eks. klopidoogrel, tiklopidin) og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) og kan øke risikoen for blødning.

Acetylsalisylsyre kan forsterke effekten av valproat og fenytoin med mulig økt risiko for bivirkninger.

Metamizol kan redusere effekten av acetylsalisylsyre på plateaggregering, når disse tas samtidig. Denne kombinasjonen skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tar lave doser acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulære hendelser.

Gastrointestinale bivirkninger kan øke når acetylsalisylsyre administreres samtidig med NSAIDs, kortikosteroider eller kronisk alkoholbruk. Tillegg av dipyridamol til acetylsalisylsyre øker ikke forekomsten av blødninger. Forekomsten av blødninger var ikke hyppigere eller alvorligere når dipyridamol ble administrert samtidig med warfarin sammenlignet med når warfarin ble gitt alene.

Dipyridamol øker plasmanivåer og kardiovaskulære effekter av adenosin. Dosejustering av adenosin bør derfor vurderes dersom bruk sammen med dipyridamol er uunngåelig.

Dipyridamol kan øke den hypotensive effekten av blodtrykkssenkende legemidler og kan motvirke antikolinesteraseeffekten av kolinesterasehemmere og dermed potensielt forverre myasthenia gravis.

Effekten av hypoglykemika og toksisiteten av metotreksat kan økes ved samtidig administrering av acetylsalisylsyre. Samtidig bruk av metotreksat ved doser > 15 mg/uke er kontraindisert (se pkt. 4.3). Ved lavere ukentlige doser bør det utføres målinger av blodprosenten i løpet av de første behandlingsukene. Utvidet overvåking anbefales ved nedsatt nyrefunksjon, samt hos eldre.

Acetylsalisylsyre kan redusere den natriuretiske effekten av spironolakton og hemme effekten av legemidler som fremmer utskillelsen av urinsyre (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon).

Det finnes noen eksperimentelle bevis for at ibuprofen interagerer med acetylsalisylsyre og induserer hemming av cyklooksygenase i blodplater. Denne interaksjonen kan redusere de gunstige kardiovaskulære effektene av acetylsalisylsyre. Bevisene for dette er imidlertid ikke konkluderende. Når man videre tar i betraktning den kjente, økte risikoen for gastrointestinal toksisitet forbundet med samtidig behandling med NSAIDs og acetylsalisylsyre, bør denne kombinasjonen unngås der det er mulig. Når en slik kombinasjon er nødvendig bør balansen mellom gastrointestinal og kardiovaskulær risiko vurderes.

Diprasorinkapsler skal ikke tas samtidig med alkohol, da alkohol kan øke hastigheten av frigjøringen av dipyridamol fra den modifiserte frisettingsformuleringen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger en begrenset mengde data på bruk av dipyridamol og acetylsalisylsyre hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Fra starten av de seks første månedene av graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehemmere, inkludert acetylsalisylsyre (aspirin) utsette:

- *fosteret for*
 - kardiopulmonal toksisitet (for tidlig lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
 - nedsatt nyrefunksjon, som kan utvikles til nyresvikt med oligohydramniose
 - hemming av trombocyttfunksjonen
- *moren og det nyfødte barnet ved slutten av graviditeten for*
 - mulig forlengelse av blødningstid, en antiaggregasjonseffekt som kan oppstå selv ved svært lave doser
 - hemming av livmorkontraksjoner som resulterer i forsinket eller forlenget fødsel.

Dette er reversibelt ved seponering av behandling.

Inntak av acetylsalisylsyre (aspirin) innen 5 dager av estimert fødsel gir en økt tendens til blødning hos moren og fosteret/den nyfødte.

Diprasorin er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Dipyridamol og salisylater utskilles i morsmelk. Bivirkninger hos det diende barnet kan ikke utelukkes. Avgjørelsen om å slutte å amme eller å seponere/frstå behandling med Diprasorin bør derfor vurderes på bakgrunn av nytte av amming for barnet og nytten av behandlingen for moren.

Fertilitet

Fertilitetsstudier og studier som dekker den peri-postnatale perioden har ikke blitt utført med kombinasjonen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen kjente.

4.8 Bivirkninger

To store kliniske studier (ESPS-2, PRoFESS) som inkluderer totalt 26 934 pasienter, hvorav 11 831 pasienter behandlet med dipyridamol/acetylsalisylsyre, ble brukt til å fastslå bivirkningsprofilen til dipyridamol/acetylsalisylsyre. I tillegg er spontanrapporterte hendelser som kvalifiserer som bivirkninger inkludert på grunnlag av eksisterende dokumentasjon.

På grunn av detaljene i kodesystemet er blødningstilfeller fordelt på flere organklassesystemer, og en samlet beskrivelse av **blødninger** er derfor angitt i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1 Blødninger inndelt som enhver blødning, alvorlig blødning, intrakraniell blødning og gastrointestinal blødning

	ESPS-2		PRoFESS
	Dipyridamol/ acetylsalisylsyre	Placebo	Dipyridamol/ acetylsalisylsyre
Behandlede pasienter (N (%))	1650 (100)	1649 (100)	10 055 (100)
Gjennomsnittlig eksponering (år)	1,4		1,9
Enhver blødning (%)	8,7	4,5	5,3
Alvorlig blødning (%)	1,6	0,4	3,3
Intrakraniell blødning (%)	0,6	0,4	1,2*
Gastrointestinal blødning (%)	4,3	2,6	1,9
* PRoFESS: intrakraniell blødning (1,0 %) og intraokulær blødning (0,2 %)			

Bivirkningene av dipyridamol/acetylsalisylsyre er inndelt i henhold til organklassesystemer:

Frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi		Trombocytopeni (reduksjon av plateantall) Jernmangelanemi på grunn av okkult gastro-intestinal blødning		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitetsreaksjoner: Utslett Urtikaria Alvorlig				

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
		bronkospasme Angiødem				
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Svimmelhet	Intrakraniell blødning Migrene-liknende hodepine				
Øyesykdommer			Blødning i øye (intraokulær blødning)			
Hjertesykdommer		Forverring av symptomer på koronar hjertesykdom (kransarterie-sykdom) Synkope	Takykardi			
Karsykdommer			Hypotensjon Hetetokter			
Sykdommer i respirasjonsorganer , thorax og mediastinum		Epistakse				
Gastrointestinale sykdommer	Dyspepsi (epigastrisk lidelse) Diaré Kvalme Abdominal-smerter	Oppkast (alvorlig) Gastrointestinal blødning	Magesår Duodenalsår	Erosiv gastritt		
Hud- og underhudssykdommer						Blødninger i huden Kontusjon Ekkymose Hematom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi				
Undersøkelser						Forlenget blødningstid
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer						Post-operativ blødning Blødning under operasjon

I tillegg til de bivirkningene som er angitt for dipyridamol/acetylsalisylsyre er følgende bivirkninger kjent for hvert av virkestoffene gitt alene. Disse er foreløpig ikke rapportert for dipyridamol/acetylsalisylsyre.

Dipyridamol:

Følgende tilleggsvirkninger er rapportert med dipyridamol som monoterapi:

Dipyridamol er påvist å være inkorporert i gallestener (se Advarsler og forsiktighetsregler).

Acetylsalisylsyre:

Følgende tilleggsvirkninger er rapportert med acetylsalisylsyre som monoterapi:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Disseminert intravaskulær koagulasjon, koagulasjonsforstyrrelser

Forstyrrelser i immunsystemet

Anafylaktiske reaksjoner (særlig hos pasienter med astma)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Hypoglykemi (barn), hyperglykemi, tørste, dehydrering, hyperkalemi, metabolsk acidose, respiratorisk alkalose

Psykiatriske lidelser

Forvirring

Nevrologiske sykdommer

Agitasjon, hjerneødem, letargi, kramper

Sykdommer i øre og labyrint

Tinnitus, døvhhet

Hjertesykdommer

Arytmi

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Dyspné, gingivalblødning, larynksødem, hyperventilering, lungeødem, takypné

Gastrointestinale sykdommer

Magesår med perforasjon, duodenalsår med perforasjon, melena, hematemese, pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Hepatitt, Reyes syndrom

Hud- og underhudssykdommer

Erythema eksudativum multifforme

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Rabdomyolyse

Sykdommer i nyre og urinveier

Nyresvikt, interstitiell nefritt, papillenekrose, proteinuri

Graviditet, puerperale og perinatale lidelser

Forlenget svangerskap, forlenget fødsel, små spedbarn født til termin, dødfødsel, blødning før og etter fødselen

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Pyreksi, hypotermi

Undersøkelser

Unormale leverfunksjonstester, økt urinsyre i blodet (kan føre til urinsyregikt), forlenget protrombintid

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

På grunn av doseforholdet mellom dipyridamol og acetylsalisylsyre er det sannsynlig at en eventuell overdosering vil domineres av symptomer på overdosering med dipyridamol.

På grunn av få observasjoner er erfaring med overdosering med dipyridamol begrenset.

Symptomer slik som varmfølelse, rødme, svetting, økt puls, uro, svakhetsfølelse, svimmelhet og anginasmerter/brystsmerter kan forventes. Blodtrykksfall og takykardi kan muligens observeres.

Salisylatforgiftning er vanligvis forbundet med plasmakonsentrasjoner > 350 mg/l (2,5 mmol/l). De fleste dødsfallene hos voksne forekommer hos pasienter hvor konsentrasjoner overstiger 700 mg/l (5,1 mmol/l). Det er lite sannsynlig at enkeltdoser på mindre enn 100 mg/kg forårsaker alvorlig forgiftning.

Symptomer på salisylatoverdose er vanligvis oppkast, dehydrering, tinnitus, vertigo, dövhet, svetting, varme ekstremiteter med bankende/kraftig puls, økt respirasjonsfrekvens og hyperventilering. En viss grad av syre-base-forstyrrelser er sett i de fleste tilfeller.

En blandet respiratorisk alkalose og metabolsk acidose med normal eller høy arteriell pH (normal eller redusert hydrogenion-konsentrasjon) er vanlig hos voksne og barn over 4 år. Hos barn i alderen 4 år eller mindre er dominerende metabolsk acidose med lav arteriell pH (økt hydrogenion-konsentrasjon) vanlig. Acidose kan øke transport av salisylat over blod-hjernebarrieren.

Mindre vanlige tegn ved salisylatforgiftning inkluderer hematemese, hyperpyreksi, hypoglykemi, hypokalemi, trombocytopeni, økt INR/PTR, intravaskulær koagulasjon, nyresvikt og ikke-kardialt lungeødem. Sentralstimulerende trekk, inkludert forvirring, desorientering, koma og kramper, er mindre vanlig hos voksne enn hos barn.

Svimmelhet og øresus kan være symptomer på overdose, særlig hos eldre pasienter.

Håndtering

Administrering av xantinderivater (f.eks. aminofyllin) kan reversere den hemodynamiske effekten av dipyridamoloverdose. På grunn av omfattende distribusjon til vev og hovedsakelig hepatisk eliminasjon er det ikke sannsynlig at dipyridamol er tilgjengelig for prosedyrer som øker eliminasjon.

Ved salisylatforgiftning bør aktivt kull gis til voksne som kommer innen én time etter inntak av mer enn 250 mg/kg. Plasmakonsentrasjon av salisylat skal måles selv om alvorlighetsgraden av forgiftning ikke kan bestemmes ut fra dette alene og kliniske og biokjemiske egenskaper må tas i betraktning. Eliminasjonen øker med urinalkalisering, som oppnås ved inntak av natriumbikarbonat 1,26 %. Urinens pH bør overvåkes. Korrigering metabolsk acidose med intravenøs natriumbikarbonat 8,4 % (kontroller først serumkalium). Forsert diurese bør ikke brukes fordi det ikke forsterker eliminasjonen av salisylat, og kan forårsake lungeødem.

Hemodialyse bør velges ved alvorlig forgiftning, og bør vurderes hos pasienter med plasmakonsentrasjon av salisylat > 700 mg/l (5,1 mmol/l) eller ved lavere konsentrasjoner forbundet med alvorlige kliniske eller metabolske symptomer. Pasienter under 10 år eller over 70 år har økt risiko for salisylattoksisitet og kan behøve dialyse på et tidligere stadium.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler; plateaggregasjonshemmere, ekskl. heparin, kombinasjoner, ATC-kode: B01A C30

Virkningsmekanisme

Den antitrombotiske effekten av kombinasjonen acetylsalisylsyre/dipyridamol er basert på de ulike biokjemiske mekanismene som er involvert. Acetylsalisylsyre inaktiverer irreversibelt enzymet cyklooksigenase i blodplater og hindrer dermed produksjonen av tromboksan A₂, en kraftig induser av plateaggregering og vasokonstriksjon.

Farmakodynamiske effekter

Dipyridamol hemmer opptaket av adenosin i erytrocytter, blodplater og endotelceller *in vitro* og *in vivo*. Hemmingen utgjør ca. 80 % på det høyeste og er doseavhengig ved terapeutiske konsentrasjoner (0,5-2 µg/ml). Som følge av dette er det en økt konsentrasjon av lokalt adenosin som virker på blodplatenes A₂-reseptor og stimulerer adenylatsyklase i blodplatene. Dermed øker cAMP-nivået i blodplatene.

På dette viset hemmes plateaggregasjonen som respons på ulike stimuli som blodplateaktiverende faktor (PAF), kollagen og adenosindifosfat (ADP). Redusert plateaggregasjon reduserer blodplateforbruket mot normale nivåer. I tillegg har adenosin en vasodilaterende effekt og dette er én av de mekanismene der dipyridamol gir vasodilasjon.

Dipyridamol er også vist å redusere tettheten av protrombotiske overflateproteiner (PAR-1: trombinreseptor) på blodplater samt å redusere nivåene av C-reaktivt protein (CRP) og von Willebrand-faktor (vWF) hos slagpasienter. *In vitro*-undersøkelser har vist at dipyridamol selektivt hemmer inflammatoriske cytokiner (MCP-1 og MMP-9) som oppstår ved blodplate-monocyttinteraksjon. Dipyridamol hemmer fosfodiesterase (PDE) i ulike vev.

Mens hemmingen av cAMP-PDE er svak, hemmer terapeutiske nivåer av dipyridamol cGMP-PDE og forsterker dermed økningen i cGMP produsert av EDRF (endotelderivert relakserende faktor, identifisert som nitrogenoksid (NO)).

Dipyridamol er vist å gi en doserelatert frigjøring av t-PA fra mikrovaskulære endotelceller og en forsterking av de antitrombotiske egenskapene til endotelcellene på trombedannelsen på tilstøtende subendotel matriks. Dipyridamol er en potent "radical scavenger" for oksy/- og peroksyradikaler.

Dipyridamol stimulerer også biosyntese og frigjøring av prostasyklin fra endotel og reduserer trombogenitet av subendotele strukturer ved å øke konsentrasjonen av den beskyttende mediatoren 13-HODE (13-hydroksyoktadekadiensyre).

Mens acetylsalisylsyre bare hemmer plateaggregering, hemmer dipyridamol i tillegg blodplatenes aktivering og adhesjon. En ekstra fordel kan derfor forventes ved å kombinere begge legemidlene.

Kliniske studier:

Dipyridamol/acetylsalisylsyre er undersøkt i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 24 måneder (European Stroke Prevention Study 2, **ESPS2**) som inkluderte 6602 pasienter som hadde hatt et slaganfall eller forbigående iskemisk anfall (TIA) i løpet av de siste tre måneder før inklusjon. Pasientene ble randomisert til en av fire behandlingsgrupper: ASA/dipyridamol med modifisert frisetting 25 mg/200 mg, dipyridamol med modifisert frisetting (ER-DP) 200 mg alene, acetylsalisylsyre 25 mg alene eller placebo. Pasientene fikk én kapsel to ganger daglig (morgen og kveld). Effektvurderingen inkluderte analyse av slaganfall (dødelig eller ikke-dødelig) og død (av enhver årsak), og ble bekreftet av en evalueringsgruppe som var blindet mht morbiditet og mortalitet. I ESPS-2 reduserte dipyridamol/acetylsalisylsyre risikoen for slag med 22,1 % sammenlignet med acetylsalisylsyre 50 mg/dag alene (p=0,008) og med 24,4 % sammenlignet med dipyridamol med

modifisert frisetting 400 mg/dag alene ($p=0,002$). Sammenlignet med placebo, reduserte dipyridamol/acetylsalisylsyre risikoen for slag med 36,8 % ($p < 0,001$).

Resultatene fra ESPS-2 studien støttes av **ESPRIT-studien** (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial) (112) som undersøkte en kombinasjonsbehandling av dipyridamol 400 mg daglig (83 % av pasientene ble behandlet med dipyridamol med modifisert frisetting) og ASA 30-325 mg daglig. Totalt 2739 pasienter ble inkludert etter iskemisk slag av arteriell opprinnelse i behandlingsgruppene: ASA alene ($n=1376$) og kombinasjonen ASA/dipyridamol ($n=1363$). Det primære endepunktet var sammensatt av død som følge av enhver vaskulær årsak, ikke-fatalt slag, ikke-dødelig hjerteinfarkt (MI) eller store blødningskomplikasjoner. Pasienter i ASA/dipyridamol-gruppen hadde en 20 % risikoreduksjon ($p < 0,05$) i forhold til det primære sammensatte endepunktet sammenliknet med de i ASA-gruppen (12,7 % vs. 15,7 %; hazard ratio (HR) 0,80, 95 % KI 0,66-0,98).

PROFESS-studien (**P**REvention Regimen **F**or **E**ffectively avoiding **S**econd **S**trokes) var en randomisert, parallellgruppe, internasjonal, dobbeltblind, "double-dummy", aktiv- og placebokontrollert, 2x2 faktoriell studie som sammenlignet dipyridamol/acetylsalisylsyre med klopido­grel og telmisartan med matchende placebo i forebygging av slag hos pasienter som allerede hadde hatt et iskemisk slag av ikke-kardioembolisk opprinnelse. Totalt 20 332 pasienter ble randomisert til dipyridamol/acetylsalisylsyre ($n=10\,181$) eller klopido­grel ($n=10\,151$), begge gitt i tillegg til standardbehandling. Det primære endepunktet var tid til første nye slagtilfelle av enhver type.

Forekomsten av det primære endepunktet var likt i begge behandlingsgruppene (9,0 % for dipyridamol/acetylsalisylsyre vs. 8,8 % for klopido­grel). HR 1,01, 95 % KI 0,92-1,11). Det ble ikke oppdaget noen signifikant forskjell mellom dipyridamol/acetylsalisylsyre- og klopido­grelbehandling­gruppene for flere andre viktige prespesifiserte endepunkter, inkludert sammensetning av tilbakevendende hjerneslag, hjerteinfarkt eller død på grunn av vaskulære årsaker (13,1 % i begge behandlingsgruppene, HR 0,99, 95 % KI 0,92-1,07) og sammensetning av tilbakevendende slag eller alvorlig blødning (11,7 % for dipyridamol/acetylsalisylsyre vs. 11,4 % for klopido­grel, HR 1,03, 95 % KI 0,95-1,11). Det funksjonelle nevrologiske resultatet 3 måneder etter gjentatte slag ble vurdert ved hjelp av "Modified Rankin Scale" (MRS) og ingen signifikant forskjell i fordelingen av MRS ble observert mellom dipyridamol/acetylsalisylsyre og klopido­grel ($p=0,3073$ Cochran-Armitage trend test).

Flere av pasientene som var randomisert til ASA + ER-DP (4,1 %) opplevde en alvorlig blødning sammenlignet med de som var randomisert til klopido­grel (3,6 %) (HR=1,15, 95 % KI 1,00, 1,32, $p=0,0571$). Forskjellen mellom behandlingsgruppene var hovedsakelig knyttet til høyere forekomst av ikke-livstruende alvorlige blødninger i ASA + ER-DP-gruppen (2,9 %) enn i klopido­grelgruppen (2,5 %), mens forekomsten av livstruende blødninger var lik i begge gruppene (128 pasienter vs. 116 pasienter). Den totale forekomsten av intrakraniell blødning var høyere i ASA + ER-DP-gruppen (1,4 %) enn i klopido­grelgruppen (1,0 %) noe som gir en HR på 1,42 (95 % KI 1,11, 1,83) med en p -verdi på 0,0062. Forskjellen mellom behandlingsgruppene skyldtes hovedsakelig høyere forekomst av slag med blødninger i ASA + ER-DP-gruppen (0,9 % vs. klopido­grel 0,5 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ingen særskilt farmakokinetisk interaksjon mellom dipyridamolpellets med modifisert frisetting og acetylsalisylsyre. Derfor gjenspeiler farmakokinetikken til Dipyridamol farmakokinetikken til enkeltkomponentene.

Dipyridamol

(De fleste farmakokinetiske data refererer til friske frivillige.)

For dipyridamol er det doselinearit for alle doser som brukes til behandling.

For langvarig behandling med dipyridamolkapsler med modifisert frisetting ble det utviklet en pelletsformulering. Den pH-avhengige løseligheten av dipyridamol som hindrer oppløsning i nedre

deler av gastrointestinaltrakten (der preparater med forsinket frisetting likevel må frigi virkestoffet) ble løst ved en kombinasjon med vinsyre. Forsinkelse oppnås ved en diffusjonsmembran som er sprayet på pelletsene.

Ulike kinetikkstudier ved “steady state” viste at alle farmakokinetiske parametere som det er hensiktsmessig å karakterisere de farmakokinetiske egenskapene til preparater med modifisert frisetting med, enten er tilsvarende eller noe bedre med dipyridamolkapsler med modifisert frisetting gitt to ganger daglig sammenlignet med dipyridamoltabletter administrert tre ganger daglig/fire ganger daglig. Biotilgjengeligheten er litt høyere, maksimal plasmakonsentrasjon er lik, bunnkonsentrasjonen er betydelig høyere og svingninger i plasmakonsentrasjon redusert.

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten av dipyridamol er ca. 70 %. Siden første-passasje-eliminering fjerner ca. 1/3 av administrert dose kan tilnærmet fullstendig absorpsjon av dipyridamol etter administrering av acetylsalisylsyre kapsler med modifisert frisetting forventes.

Maksimal plasmakonsentrasjon av dipyridamol oppnås 2-3 timer etter inntak av daglig dose på 400 mg acetylsalisylsyre (gitt som 200 mg to ganger daglig). Matinntak har ingen relevant betydning for farmakokinetikken til dipyridamol i acetylsalisylsyrekapsler med modifisert frisetting.

Distribusjon

På grunn av sin høye lipofilitet, log P 3.92 (n-oktanol/0,1n, NaOH), distribueres dipyridamol til mange organer.

Hos dyr distribueres dipyridamol fortrinnsvis til leveren, deretter til lunger, nyrer, milt og hjerte. Selv om fordelingen av dipyridamol ikke er klarlagt hos mennesker, er det i stor grad rapportert betydelig forekomst i lever, nyre og hjerte etter oral administrering.

Tilsynelatende distribusjonsvolum i det sentrale kompartiment (V_c) er ca. 5 l (tilsvarende plasmavolumet). Tilsynelatende distribusjonsvolum ved “steady state” er ca. 100 l, noe som gjenspeiler fordeling til ulike organer.

Legemidlet passerer ikke blod-hjernebarrieren i vesentlig grad.

Proteinbindingen av dipyridamol er ca. 97-99 %, hovedsakelig er den bundet til alfa-1-syreglykoprotein og albumin.

På grunn av tilstedeværelsen av BCPR, en aktiv legemiddeltransportør i human placenta, kan dipyridamol overføres til fosteret.

Biotransformasjon

Biotransformasjon av dipyridamol skjer hovedsakelig i leveren. Dipyridamol metaboliseres primært ved konjugering med glukuronsyre til dannelsen av hovedsakelig monoglukuronid og kun små mengder av diglukuronid. I plasma foreligger ca. 80 % av den totale mengden som modersubstansen og 20 % av den totale mengden som monoglukuronid. Farmakodynamisk aktivitet av dipyridamolglukuronider er vesentlig lavere enn for dipyridamol.

Eliminasjon

Den dominerende halveringstiden ved oral administrering er ca. 40 minutter slik som ved i.v. administrering.

Renal utskillelse av modersubstans er ubetydelig (< 0,5 %). Urinutskillelse av glukuronidmetabolitten er lav (5 %), metabolittene utskilles stort sett (ca. 95 %) via gallen i feces, med noen bevis for enterohepatisk resirkulasjon.

Total clearance er ca. 250 ml/min og gjennomsnittlig oppholdstid er ca. 11 timer (som følge av en «intrinsic» MRT (Mean Residence Time) på ca. 6,4 timer og en gjennomsnittlig tid for absorpsjon på 4,6 timer).

Som ved i.v. administrering er det observert en forlenget terminal halveringstid på ca. 13 timer.

Denne terminale eliminasjonsfasen er av relativt liten betydning siden den representerer en liten andel av total AUC, noe som gjenspeiles av det faktum at “steady state” oppnås innen 2 dager med doseringsregime på to ganger daglig for kapsler med modifisert frisetting. Det er ingen signifikant akkumulering av legemidlet ved gjentatt dosering.

Kinetikk hos eldre personer

Plasmakonsentrasjoner av dipyridamol (målt som AUC) hos eldre individer (> 65 år) var ca. 50 % høyere ved behandling med tabletter og ca. 30 % høyere ved inntak av kapsler med dipyridamol/acetylsalisylsyre med modifisert frisetting enn hos yngre (< 55 år) individer. Forskjellen skyldes hovedsakelig redusert clearance, absorpsjonen synes å være lik.

Det ble observert tilsvarende økning i plasmakonsentrasjon hos eldre pasienter i ESPS2- studien for dipyridamolkapsler med modifisert frisetting, som for dipyridamol/acetylsalisylsyre.

Kinetikk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Siden renal utskillelse er veldig lav (5 %) forventes ingen endring i farmakokinetikken ved nedsatt nyrefunksjon. I ESPS2-studien av pasienter med kreatininclearance fra ca. 15 ml/min til > 100 ml/min, ble det ikke observert noen endring i farmakokinetikken av dipyridamol eller dets glukuronidmetabolitt dersom data ble korrigert for forskjeller i alder.

Kinetikk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon viser ingen endring i plasmakonsentrasjonen av dipyridamol, men en økning av (farmakodynamisk lite aktive) glukuronider. Så lenge det ikke foreligger kliniske tegn på leversvikt, anbefales det å dosere dipyridamol uten restriksjoner.

Acetylsalisylsyre

Absorpsjon

Acetylsalisylsyre absorberes raskt og fullstendig i mage og tarm etter oral administrering. Ca. 30 % av acetylsalisylsyredosen hydrolyseres presystemisk til salisylsyre. Maksimal plasmakonsentrasjon etter én daglig dose på 50 mg acetylsalisylsyre (fra dipyridamol/acetylsalisylsyre (gitt som 25 mg to ganger daglig)) oppnås 30 minutter etter hver dose. Maksimal plasmakonsentrasjon ved “steady state” er ca. 360 ng/ml for acetylsalisylsyre og maksimal plasmakonsentrasjon av salisylsyre oppnås etter 60-90 minutter og er ca. 1100 ng/ml. Matinntak har ingen relevant betydning for farmakodynamikken til acetylsalisylsyre i Diprasorin.

Distribusjon

Acetylsalisylsyre, er den dominerende formen av legemidlet i plasma i løpet av de første 20 minutter etter oral administrering, men omdannes raskt til salisylat.

Plasmakonsentrasjonene av acetylsalisylsyre avtar raskt med en halveringstid på ca. 15 minutter. Dens hovedmetabolitt, salisylsyre, er sterkt bundet til plasmaproteiner og bindingen er konsentrasjonsavhengig (ikke-lineær). Ved lave konsentrasjoner (< 100 µg/ml) er ca. 90 % av salisylsyre bundet til albumin. Salisylater distribueres bredt til alle vev og kroppsvæsker, inkludert sentralnervesystemet, morsmelk og fostervev.

Biotransformasjon

Acetylsalisylsyre metaboliseres raskt av ikke-spesifikke esteraser til salisylsyre. Salisylsyre metaboliseres til salisylurinsyre, salisylfenolglukuronid, salisylacylglukuronid og i mindre grad til gentisinsyre og dets glycinkonjugat. Dannelsen av de viktigste metabolittene salisylurinsyre og salisylfenolglukuronid er lett mettet og følger Michaelis-Menten kinetikk; de andre metabolske veiene er 1. ordens kinetikk.

Eliminasjon

Acetylsalisylsyre har en eliminasjonshalveringstid på 15-20 minutter i plasma. Hovedmetabolitten salisylsyre har en eliminasjonshalveringstid på 2-3 timer ved lave doser (f.eks. 325 mg), som kan øke til 30 timer ved høyere doser på grunn av en ikke-lineær metabolisme og proteinbinding.

Mer enn 90 % av acetylsalisylsyre utskilles som metabolitter via nyrene. Andel salisylsyre som utskilles uforandret i urinen øker med økende dose og renal clearance av total mengde salisylater øker også med økende pH i urinen.

Kinetikk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon: acetylsalisylsyre skal unngås ved alvorlig nyresvikt (glomerulær filtrasjonshastighet på mindre enn 10 ml/min). En økning av total plasmakonsentrasjon og av ubundet andel salisylsyre har blitt rapportert.

Kinetikk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon: acetylsalisylsyre skal unngås ved alvorlig leversvikt. En økning av ubundet andel salisylsyre har blitt rapportert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dipyridamol og acetylsalisylsyre har blitt grundig undersøkt separat i dyremodeller og ingen klinisk signifikante funn har blitt observert ved doser tilsvarende terapeutiske doser hos mennesker. I rottestudier ble føtotoksiske og teratogene effekter observert med acetylsalisylsyre ved høye maternotoksiske doser. Toksikokinetiske evalueringer ble ikke inkludert i disse studiene.

Studier med kombinasjonen av dipyridamol/acetylsalisylsyre i forholdet 1:4, viste additive, men ingen forsterkende toksiske effekter. En enkeltdose-studie på rotter hvor det ble brukt dipyridamol/acetylsalisylsyre i forholdet 1:0,125 ga sammenlignbare resultater som studier med kombinasjonen dipyridamol/acetylsalisylsyre 1:4.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dipyridamolpellets:

Vinsyre
Hypromellose
Akasiegummi
Talkum
Povidon
Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:2)
Hypromelloseftalat
Dimetikon 350
Triacetin
Stearinsyre

Acetylsalisylsyretablett:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktose
Maisstivelse, pregelatinisert
Silika, kolloidal vannfri
Stearinsyre

Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert
Titandioksid (E171)

Talkum
Kinolingult (E104)
Soyalecitin (E322)
Xantangummi (E415)

Kapselskall:

Gelatin
Metylparahydroksybenzoat (E218)
Propylparahydroksybenzoat (E216)
Nykokkin (E124)
Patentblå (E131)
Kinolingult (E104)
Paraoransje (E110)
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 2 år

Etter anbrudd av boksen: 50 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit, HDPE-boks med barnesikring, inneholder et tørkemiddel laget av molekylsikter.

Pakningsstørrelser på 30, 30 (vareprøve), 50, 60 (2x30), 100 (2x50).

Hvit, HDPE-boks med barnesikring, inneholder et tørkemiddel laget av silikagel i pose.

Pakningsstørrelser på 50, 60 og 100 (2x50).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8413

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.12.2012

Dato for siste fornyelse: 16.08.2017

10. OPPDATERINGSDATO

28.10.2021