

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Asasantin<sup>®</sup> Retard, capsules met gereguleerde afgifte 25/200 mg

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame bestanddelen van Asasantin Retard zijn dipyridamol en acetylsalicylzuur. Asasantin Retard bevat 200 mg dipyridamol en 25 mg acetylsalicylzuur.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met acetylsalicylzuur in een standaard afgifte formulering en dipyridamol in formulering met gereguleerde afgifte. De capsules zijn rood/crème van kleur.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische Indicaties

Voorkomen van een volgende TIA of niet-invaliderend herseninfarct na het doormaken van een TIA of niet-invaliderend herseninfarct, mits een cerebrale bloeding c.q. hemorragisch infarct is uitgesloten.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### *Dosering*

Bestemd voor oraal gebruik. De aanbevolen dosering is tweemaal daags één capsule; gebruikelijk is één capsule 's morgens en één capsule 's avonds, met of zonder voedsel in te nemen.

Er bestaat onzekerheid over de duur van de behandeling, er dient evenwel als regel te worden uitgegaan van een langdurige behandeling.

Asasantin Retard wordt niet aanbevolen voor kinderen.

##### **Aangepaste dosering in geval van ernstige hoofdpijn**

Als de patiënt in de beginperiode van de behandeling last krijgt van ernstige hoofdpijn, dient te worden overgestapt naar één Asasantin Retard capsule vóór het slapengaan en laaggedoseerd acetylsalicylzuur 's-ochtends. Omdat er geen klinische onderzoeksresultaten over deze dosering beschikbaar zijn en de hoofdpijn vermindert na verloop van tijd, dient de dosering zo snel mogelijk weer te worden teruggebracht naar de normale dosering van tweemaal daags één capsule. Gewoonlijk kan dit laatste binnen één week.

##### *Wijze van toediening*

De capsule dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met wat water of een andere drank (niet kauwen).

### 4.3 Contra-indicaties

- Intracerebrale bloedingen
- Cerebraal hemorragisch infarct
- Andere bloedingen waaronder maag/darmbloedingen
- Hemorragische diathese of stollingsstoornissen
- Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia
- Ulcus lijden
- Maagpijn bij eerder gebruik
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur, prostaglandinesynthetaseremmers, dipyridamol of één van de andere bestanddelen

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanwege het risico op bloedingen zal het gebruik van Asasantin Retard (dit geldt ook voor andere bloedplaatjesaggregatieremmers), bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen nauwlettend moeten worden gevolgd op tekenen van bloedingen, inclusief occult bloedverlies.

Hoofdpijn of migraine-achtige hoofdpijn die voornamelijk aan het begin van de behandeling met Asasantin Retard kan voorkomen, mag niet met analgetische doseringen van acetylsalicylzuur worden behandeld.

Naast andere eigenschappen, heeft dipyridamol ook een vasodilerende werking. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met ernstige coronaire vaataandoeningen (bijvoorbeeld onstabiele angina pectoris of een recent doorgemaakt myocard infarct), subvalvulaire aorta stenose of hemodynamische instabiliteit (bijvoorbeeld decompensatio cordis).

Op basis van klinische ervaring blijkt het raadzaam bij patiënten die oraal met dipyridamol behandeld worden en die een farmacologische stress test met intraveneus dipyridamol nodig hebben, de behandeling met geneesmiddelen die orale dipyridamol bevatten 24 uur voorafgaand aan de stress test te stoppen. Indien dit niet gebeurt kan de gevoeligheid van de test afnemen.

Bij patiënten met myasthenia gravis kan aanpassing van de therapie nodig zijn na verandering van de dipyridamol dosering (zie rubriek 4.5 *Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie*).

Er zijn enkele gevallen gemeld waarin ongeconjugerd dipyridamol in wisselende hoeveelheden geïncorporeerd bleek te zijn in galstenen (tot 70% van het drooggewicht van de galstenen). Het ging hier om oudere patiënten, met verschijnselen van ascenderende cholangitis, die al gedurende een aantal jaren met dipyridamol werden behandeld. Er zijn geen aanwijzingen dat dipyridamol de initiërende factor was voor de vorming van galstenen bij deze patiënten. De mogelijkheid bestaat dat bacteriële deglucuronidering van geconjugerd dipyridamol in gal het onderliggende mechanisme is voor de aanwezigheid van dipyridamol in galstenen.

In verband met acetylsalicylzuur als bestanddeel, dient voorzichtigheid betracht te worden met de toepassing van Asasantin Retard bij patiënten met astma, allergische rhinitis, nasale poliepen, chronische of terugkerende maag- of darmklachten, verminderde nier- of leverfunctie of glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie.

Verder voorzichtigheid betrachten bij patiënten met overgevoeligheid voor NSAID's.

Inherent aan het werkingsmechanisme van Asasantin Retard is een verlengde bloedingstijd. Bij een veranderde, aanhoudende of terugkerende bloedingsneiging dient men de arts te raadplegen. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten die gelijktijdig medicatie gebruiken die het bloedingsrisico verhogen, zoals andere bloedplaatjesaggregatieremmers (bijvoorbeeld clopidogrel) of selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's).

Gezien de verlengde bloedingstijd bij gebruik van acetylsalicylzuur dient te worden overwogen of de behandeling tijdelijk dient te worden gestaakt bij ingrepen waarbij een kans op bloedingen bestaat, bijvoorbeeld het trekken van tanden of kiezen. De duur van de therapieonderbreking is afhankelijk van de situatie maar zal doorgaans een week voor de ingreep bedragen.

De werking van de dosis acetylsalicylzuur in Asasantin Retard is niet onderzocht bij de secundaire preventie van een myocardinfarct.

Bij toediening aan kinderen is er een mogelijk verband tussen acetylsalicylzuur en Reye's syndroom. Vanwege het risico op Reye's syndroom dient Asasantin Retard niet te worden gebruikt door kinderen en tieners met koortsachtige verschijnselen of virale infecties met of zonder koorts. Reye's syndroom is een zeer zeldzame aandoening, die de hersenen en de lever aantast, en dodelijk kan zijn.

Dit geneesmiddel bevat 106 mg lactose en 22,5 mg sucrose per geadviseerde maximale dagelijkse dosis. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie, fructose-intolerantie, sucrose-isomaltase insufficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het risico op bloedingen neemt toe bij gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur met andere bloedplaatjesaggregatieremmers (bijvoorbeeld clopidogrel), anticoagulantia (bijvoorbeeld coumarine derivaten en heparine), selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) of fenytoïne. De combinatie van dipyridamol met acetylsalicylzuur geeft geen additionele toename van de incidentie van bloedingen.

Het risico op gastroïntestinale bijwerkingen neemt toe bij gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur met NSAID's, corticosteroïden of chronisch alcoholgebruik.

Dipyridamol remt de heropname van adenosine in de cel waardoor de plasmaconcentratie van adenosine wordt verhoogd. De cardiovasculaire effecten van adenosine worden hierdoor versterkt met kans op een AV-blok, bradycardie en ventriculaire extrasystolen. Aanpassing van de adenosine dosering dient te worden overwogen.

Dipyridamol kan het bloeddrukverlagende effect van antihypertensiva versterken.

Dipyridamol kan het effect van cholinesterase remmers verminderen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de behandeling van myasthenia gravis.

Dipyridamol in combinatie met indometacine kan aanleiding geven tot vochtretentie.

Enzym inducerende middelen, zoals fenytoïne, kunnen de klaring van dipyridamol doen toenemen.

De eiwitbinding van dipyridamol in de mens is 98-99%: het bindt met hoge affiniteit aan alfa-1-zuur glycoproteïne, maar ook aan andere albuminen. Er is een theoretisch risico op competitie met andere geneesmiddelen met sterke eiwitbinding, waardoor potentiële interacties kunnen optreden. Hoewel er geen formele farmacokinetische interactiestudies bestaan, geeft het veiligheidsprofiel van dipyridamol na jarenlang veelvuldig wereldwijd gebruik geen aanwijzingen voor competitieve interacties.

De toxiciteit van methotrexaat en valproïnezuur en het effect van bloedsuikerverlagende middelen kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur.

Acetylsalicylzuur kan het natriuretisch effect van spironolacton en het effect van uricosurica (bijvoorbeeld probenecid, sulfapyrazon) verminderen.

Gelijktijdige toediening van ibuprofen maar waarschijnlijk niet van andere NSAIDs of paracetamol, kan bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico, de positieve cardiovasculaire effecten van aspirine beperken.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### ***Gebruik bij zwangerschap***

Van het combinatiepreparaat Asasantin Retard zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik bij zwangere vrouwen. Er is onvoldoende dierexperimenteel onderzoek uitgevoerd met een combinatiepreparaat waarvan de verhoudingen van de afzonderlijke componenten gelijk zijn aan die gebruikt worden in de humane situatie.

Gezien de lage dosering acetylsalicylzuur in Asasantin Retard zijn bekende schadelijke effecten van hoge doseringen niet te verwachten, zoals: voortijdige sluiting van de ductus arteriosus Botalli t.g.v. remming van de prostaglandinesynthese bij de foetus of effecten op de foetus zoals beschreven na gebruik door de moeder in het laatste trimester van de zwangerschap (laag geboortegewicht, verhoogde incidentie van intracraniale bloedingen bij prematuren, doodgeboorten en neonatale dood). Bij dieren zijn bij hoge doseringen teratogene effecten gezien.

Van dipyridamol zijn onvoldoende gegevens bij de mens bekend om de veiligheid voor het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van de ongeborene en de pasgeborene vast te stellen. Dierexperimentele onderzoeken geven aan dat er geen directe schade wordt veroorzaakt ten aanzien van de dracht bij proefdieren en de peri- en postnatale ontwikkeling. Asasantin Retard mag tijdens de zwangerschap uitsluitend op advies van de arts worden gebruikt; niet gebruiken gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap.

##### ***Gebruik bij borstvoeding***

Dipyridamol en salicylaten worden uitgescheiden in de moedermelk. Het effect op de zuigeling is onbekend. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de uitscheiding van het combinatiepreparaat in de moedermelk. Derhalve wordt geadviseerd het combinatiepreparaat niet te gebruiken tijdens het geven van borstvoeding.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Gezien het bijwerkingenprofiel is een invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen niet uitgesloten.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Twee grootschalige onderzoeken (ESPS-2 en PRoFESS) met in totaal 26.934 patiënten, waarvan 11.831 patiënten zijn behandeld met Asasantin Retard, zijn gebruikt om het bijwerkingenprofiel te bepalen, evenals spontane meldingen.

*De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100 tot <1/10); soms (>1/1000 tot <1/100); zelden (> 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), onbekend (kan niet worden beoordeeld op basis van de beschikbare data).*

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

*Vaak:* anemie

*Zelden:* ijzer-deficiëntie anemie als gevolg van occulte maagdarmselbloedingen\*, en een afname van de trombocyten (thrombocytopenie)

**Immuunsysteemaandoeningen**

*Vaak:* overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag, urticaria, ernstige bronchospasmen en angio-oedeem

**Zenuwstelselaandoeningen**

*Zeer vaak:* duizeligheid en hoofdpijn

*Vaak:* intracranieële bloedingen\* en migraine-achtige hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling)

**Oogaandoeningen**

*Soms:* oogbloedingen\*

**Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

*Zelden:* oorsuizingen

**Hartaandoeningen**

*Vaak:* verergering van de symptomen van coronaire hartaandoeningen, syncope

*Soms:* tachycardie

**Bloedvataandoeningen**

*Vaak:* purpura

*Soms:* hypotensie, opvliegers, flushes

**Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

*Vaak:* epistaxis

*Soms:* rhinitis

**Maagdarmsstelselaandoeningen**

*Zeer vaak:* dyspepsie, diarree, misselijkheid en buikpijn

*Vaak:* overgeven en maagdarmsbloedingen\*, pijn in het epigastrium

*Soms:* maag- en duodenumzweren

*Zelden:* erosieve gastritis, melaena, haematemesis

**Lever- en galaandoeningen**

*Zelden:* dipyridamol kan worden opgenomen in galstenen (zie rubriek 4.4 *Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

**Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Onbekend:* huid hemorragie zoals kneuzing, ecchymose en hematomen

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

*Vaak:* myalgie

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Soms:* anafylactische shock

**Onderzoeken**

*Onbekend:* verlengde bloedingstijd

**Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties**

*Onbekend:* postprocedurele bloedingen\* en operatieve bloedingen\*

Naast de hierboven vermelde bijwerkingen voor Asasantin Retard, worden hieronder de bijwerkingen voor de afzonderlijke bestanddelen vermeld alhoewel deze bijwerkingen nog niet gemeld zijn voor Asasantin Retard. De frequentie van de bijwerkingen is dus niet bekend.

**Dipyridamol:**

Bijkomende bijwerkingen die gemeld zijn bij dipyridamol monotherapie zijn:

**Immuunsysteemaandoeningen**

Laryngospasme, anafylactische reacties

**Lever- en galaandoeningen**

Dipyridamol kan worden opgenomen in galstenen.

**Acetylsalicylzuur:**

Bijkomende bijwerkingen gemeld bij acetylsalicylzuur monotherapie zijn:

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Verlenging van de bloedingstijd.

*Zeer zelden:* bloedafwijkingen zoals thrombocytopenie, aplastische anemie, agranulocytose en pancytopenie.

**Immuunsysteemaandoeningen**

*Vaak:* overgevoeligheidsverschijnselen (urticaria, huiduitslag, angio-oedeem, rhinitis, bronchospasmen en anafylactische shock) bij patiënten met astma of allergische voorgeschiedenis.

*Zelden:* overgevoeligheidsverschijnselen bij overige patiënten.

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

*Zeer zelden:* ziekte van Reye bij volwassenen.

**Oogaandoeningen**

*Zeer zelden:* cataract.

**Bloedvataandoeningen**

*Zeer zelden:* hersenbloeding.

**Maagdarmstelselaandoeningen**

*Soms:* maagklachten.

*Zelden:* bloedverlies in het maagdarmkanaal (meestal occult); bij langdurig of veelvuldig gebruik kan dit leiden tot bloedarmoede.

\* Omdat bloedingen worden gerubriceerd in verschillende orgaansysteemklassen, wordt ter verduidelijking een samenvattende omschrijving van de bloedingen weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 1: Het voorkomen van bloedingen weergegeven als totaal aan bloedingen, ernstige bloedingen, intracranieële bloedingen en maagdarfstelselbloedingen. Bepaald aan de hand van twee grote onderzoeken: ESPS-2 en PRoFESS.

	ESPS-2		PRoFESS
	Asasantin	Placebo	Asasantin
Patiënten behandeld (N(%))	1650 (100)	1649 (100)	10055 (100)
Gemiddelde blootstelling (jaren)	1,4		1,9
Totaal aan bloedingen (%)	8,7	4,5	5,3
Ernstige bloedingen (%)	1,6	0,4	3,3
Intracranieële bloedingen (%)	0,6	0,4	1,2**
Maagdarfstelselbloedingen (%)	4,3	2,6	1,9
** PRoFESS: intracraniale bloeding (1,0%) en intra-oculaire bloeding (0,2%)			

## 4.9 Overdosering

Gelet op de geringe dosering acetylsalicylzuur in Asasantin Retard zal een overdosering voornamelijk worden overheerst door symptomen van te veel dipyridamol.

Er zijn weinig meldingen van overdoseringen van dipyridamol.

Symptomen van overdosering met dipyridamol zijn: een warm gevoel, flushes, zweten, onrust, zwakte, hoofdpijn, duizeligheid en cardiale problemen.

Orale toediening van doses in de onvertraagde vorm hoger dan 200 mg kan de bloeddruk doen dalen. Hoge doseringen kunnen bij personen met een slechte circulatie precollaps of collaps veroorzaken.

Symptomen van milde acute overdosering van acetylsalicylzuur zijn: hyperventilatie, oorsuizingen, misselijkheid, overgeven, vermindering van gezichtsvermogen of gehoor, duizeligheid en verwarring. Bij ernstige intoxicatie kunnen de volgende symptomen voorkomen: delirium, tremor, dyspnoe, zweten, bloedingen, dehydratie, verstoringen van de zuur/base- en elektrolytenbalans, hyperthermie en coma.

Behandeling: Naast algemene maatregelen (zoals het leegpompen van de maag indien kort daarvoor orale overdosering heeft plaatsgevonden), bestaat de behandeling van overdosering uit maatregelen om de uitscheiding van acetylsalicylzuur te versnellen (geforceerde diuresis) en de zuur/base - en de elektrolytenbalans te herstellen. Er kan een infuus van natriumbicarbonaat en kaliumchloride worden toegediend.

In ernstige gevallen kan hemodialyse noodzakelijk zijn. Symptomatische behandeling op grond van bevindingen. Bij hypotensie is behandeling met sympathicomimetica zinvol, in ernstige gevallen als i.v. infuus.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code B01AC30: Plaatjesaggregatieremmers exclusief heparine, combinaties

De antithrombotische werking van de combinatie acetylsalicylzuur/dipyridamol is gebaseerd op het combineren van de verschillende werkingsmechanismen.

Acetylsalicylzuur remt irreversibel het enzym cyclo-oxygenase in de trombocyt en remt daardoor de productie van thromboxaan A<sub>2</sub>, een stimulator van de plaatjes aggregatie en een vasoconstrictieve stof.

De invloed op de trombocytenuitstrooming houdt 4-6 dagen aan na het stoppen van acetylsalicylzuur.

De antithrombotische werking van dipyridamol berust op twee verschillende mechanismen: *Remming van heropname van adenosine door de erythrocyten.*

Remming van de heropname van adenosine resulteert in verhoogde adenosine plasmaspiegels.

Adenosine activeert enerzijds vasculaire adenosine receptoren die vasodilatatie bewerkstelligen.

Anderzijds leidt stimulatie van plaatjes adenosine receptoren tot activatie van adenylaatcyclase,

resultierend in een toename van cAMP.

*Remming van cAMP- en cGMP-fosfodiësterase in de bloedplaatjes.*

Remming van fosfodiësterases verhoogt de hoeveelheid cAMP en NO-geïnduceerde cGMP in de bloedplaatjes.

Beide bovenstaande mechanismen van dipyridamol verhogen de cAMP en cGMP concentratie in het bloedplaatje en remmen daardoor de plaatjesaggregatie.

De combinatie van acetylsalicylzuur en dipyridamol heeft een sterker preventief effect dan de effecten van de afzonderlijke middelen. Er is sprake van een additief effect.

### Klinische onderzoeken

De combinatie acetylsalicylzuur (25 mg) met dipyridamol (200 mg) 2x daags is onderzocht in een gerandomiseerde dubbelblind en placebo gecontroleerde onderzoek (ESPS-2). 6602 patiënten die een ischemisch herseninfarct of een TIA hadden doorgemaakt kregen of Asasantin Retard 25 mg/200 mg, dipyridamol 200 mg of acetylsalicylzuur 25 mg of placebo toegediend. Het primaire eindpunt was de tijd tot het optreden van een nieuwe ischemisch herseninfarct. De uitkomst was:

	Placebo	Acetylsalicylzuur 25 mg 2x dag	Dipyridamol 200 mg 2x dag	Asasantin 25/200 mg 2x dag
n	1649	1649	1654	1650
Incidentie van een nieuw ischemisch hersen infarct	15,2%	12,5%	12,8%	9,5%
Relatieve risico Conf Interval		0,82 0,69 ; 0,98	0,84 0,71 ; 1,00	0,63 0,52 ; 0,76

In een gerandomiseerd dubbelblind en dubbel-dummy vervolgonderzoek (PRoFESS) is de combinatie van acetylsalicylzuur (25 mg) met dipyridamol (200 mg) 2x daags vergeleken met clopidogrel 75 mg 1x daags. Daarnaast kregen de patiënten 80 mg telmisartan of placebo 1x daags toegediend. In totaal werden 20.332 patiënten die in de voorafgaande 90 dagen een ischemisch herseninfarct van non-cardiogene origine hadden doorgemaakt in het onderzoek ingesloten. Het primaire eindpunt was de tijd tot optreden van een nieuw herseninfarct. De uitkomst was:

	Asasantin 25/200 mg 2x dag	Clopidogrel 75 mg 1x dag
n	10.181	10.151
Incidentie van een nieuw herseninfarct	9,0%	8,8%
Hazard ratio (HR)	HR 1,01 (95% CI 0,92 – 1,11)	

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is geen klinisch significante farmacokinetische interactie tussen dipyridamol en acetylsalicylzuur.

### Dipyridamol

Voor het langdurig gebruik van dipyridamol zijn gereguleerde afgifte capsules, in de vorm van pellets, ontwikkeld. Het probleem van de pH-afhankelijke oplosbaarheid van dipyridamol die de opname van dipyridamol in de onderste delen van de tractus digestivus bemoeilijkt, wordt ondervangen door het gebruik van wijnsteenzuur.

Op deze wijze wordt een reproduceerbaar absorptieprofiel verkregen; gereguleerde afgifte wordt verkregen door een diffusiemembraan dat op de pellets wordt aangebracht.

Diverse kinetische studies bij herhaalde toediening laten zien dat dipyridamol in Asasantin Retard bij tweemaal daagse dosering farmacokinetisch equivalent of zelfs beter is dan viermaal daagse toediening van tabletten met dipyridamol in dezelfde dagdosering.

Alle farmacokinetische parameters die geschikt zijn om de farmacokinetische eigenschappen van preparaten met gereguleerde afgifte te beoordelen waren gelijk aan of beter bij dipyridamol in Asasantin Retard capsules ten opzichte van tabletten met dipyridamol. De biologische beschikbaarheid is iets hoger, piek-plasmaconcentraties zijn vergelijkbaar, dalconcentraties zijn aanzienlijk hoger en de piek-dal fluctuaties zijn aanzienlijk kleiner.

### Absorptie

Dipyridamol wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70%. Het first-pass effect is ongeveer 1/3 van de toegediende dosis na absorptie van dipyridamol.

Na toediening van dipyridamol als Asasantin Retard (twee maal daags 200 mg dipyridamol) worden piek plasma concentraties van dipyridamol 2-3 uur na toediening bereikt. Plasma concentraties van dipyridamol nemen dosis-lineair toe over de therapeutische doseringsrange.

Gemiddelde piek plasmaconcentraties bij steady state met 200 mg zijn 1,98 µg/ml (1,01 - 3,99 µg/ml). Dalconcentraties zijn 0,53 µg/ml (0,18 – 1,01 µg/ml). Steady state wordt bereikt binnen 2 dagen, en er treedt geen accumulatie op van dipyridamol na herhaalde toediening. Gelijktijdige inname met voedsel vertraagt de opname van dipyridamol, resulterend in lagere maximale plasmaconcentraties, hetgeen niet klinisch relevant wordt geacht. De mate van absorptie wordt niet beïnvloed.

### Verdeling

Door zijn hoge lipofiliteit (log P 3,92 (n-octanol/0,1N NaOH)) verdeelt dipyridamol zich over diverse weefsels. Bij dieren vond de distributie voornamelijk plaats naar de lever, en verder naar de longen, nieren, milt en hart.

Na orale toediening wordt er geen snelle distributie fase waargenomen, dit in tegenstelling tot i.v. toediening.

Het schijnbare verdelingsvolume van het centrale compartiment ( $V_c$ ) is ongeveer 5 l (gelijk aan het plasma volume). Het schijnbare verdelingsvolume bij steady state is ongeveer 100 l, door de verdeling naar de diverse compartimenten.

Dipyridamol passeert de bloed-hersen barrière nauwelijks.

Passage van dipyridamol door de placenta is zeer gering. In één geval werd er ongeveer 1/17e van de plasmaconcentratie in de moedermelk gemeten.

De plasma-eiwitbinding van dipyridamol is ongeveer 97-99%. Dipyridamol wordt voornamelijk gebonden aan alfa-1-zure glycoproteïnen en albumine.

**Metabolisme**

Dipyridamol wordt gemetaboliseerd in de lever voornamelijk door conjugatie met glucuronzuur tot een monoglucuronide, en in geringe mate tot diglucuronide. In plasma is na orale toediening ongeveer 80% van de totale hoeveelheid aanwezig in de vorm van de moedersubstantie en 20% in de vorm van het monoglucuronide. De farmacodynamische activiteit van dipyridamol-glucuronides is aanzienlijk lager dan die van dipyridamol.

**Eliminatie**

De renale excretie van de moedersubstantie is verwaarloosbaar (<0,5%). De uitscheiding van de glucuronide-metaboliët met de urine is gering (5%), de metaboliëten worden voornamelijk (ca. 95%) via de gal in de faeces uitgescheiden, waar het gedeeltelijk wordt opgenomen in de entero-hepatische kringloop. De totale klaring is ca. 250 ml/min.

Na orale toediening wordt er een bi-fasische eliminatie waargenomen, met een halfwaardetijd van ca. 40 minuten (dominante fase) en 13 uur (eind fase). De langzame eliminatie fase is van relatief minder belang omdat het slechts een klein deel is van de totale AUC.

**Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen****Ouderen**

Plasma-concentraties van dipyridamol bij ouderen (> 65 jaar) zijn ca. 30-50% hoger vergeleken met patiënten jonger dan 55 jaar, vermoedelijk door een verminderde klaring van dipyridamol.

**Patiënten met een verminderde nierfunctie**

Aangezien de renale excretie laag is (<8%), zijn er geen veranderingen in de farmacokinetiek te verwachten in geval van renale insufficiëntie.

**Patiënten met leverinsufficiëntie**

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie worden er geen veranderingen in plasmaconcentraties van dipyridamol waargenomen. Door een afname in de totale klaring met ca. 70%, zijn de plasmaconcentraties van de farmacologisch vrijwel inactieve glucuronide metaboliëten toegenomen.

**Acetylsalicylzuur****Absorptie**

Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur snel en volledig geabsorbeerd in de maag en darmen. Ongeveer 30% van de dosis acetylsalicylzuur wordt tijdens de absorptie reeds in de darmwand gehydrolyseerd tot salicylzuur. Maximale acetylsalicylzuur steady-state plasmaconcentraties van ca. 360 ng/ml (175-463 ng/ml) worden ongeveer 30 minuten na inname bereikt. Maximale salicylzuur plasmaconcentraties van ca. 1100 ng/ml worden na 60-90 minuten bereikt.

Bij gelijktijdige inname van Asasantin Retard met voedsel treden geen relevante veranderingen in de farmacokinetiek van acetylsalicylzuur op.

**Verdeling**

Acetylsalicylzuur wordt snel omgezet in salicylzuur. Acetylsalicylzuur is echter de voornaamste vorm in het bloedplasma gedurende de eerste 20 minuten na orale inname. De acetylsalicylzuur plasmaspiegel neemt snel af, met een halfwaardetijd van ca. 15 minuten. De voornaamste metabooliet salicylzuur is sterk gebonden aan plasma eiwitten en de binding is afhankelijk van de concentratie (niet-lineair). Bij lage concentraties (<100 µg/ml) is ongeveer 90% van het salicylzuur gebonden aan albumine. Salicylaten verspreiden zich over alle weefsels in het lichaam. Het diffundeert langzaam naar de synovia en het synoviaal vocht. Het passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

**Metabolisme**

Acetylsalicylzuur wordt primair door hydrolyse omgezet in salicylzuur.

Salicylzuur wordt gemetaboliseerd tot salicyluurzuur, salicyl-fenol-glucuronide, salicyl-acyl-glucuronide en in mindere mate gentisinezuur en gentsuurzuur. De synthese van de belangrijkste metaboolieten salicyluurzuur en salicyl-fenol-glucuronide wordt snel verzadigd en vertoont Michaelis-Menten kinetiek; de andere metaboliseroutes volgen een eerste orde kinetiek.

**Eliminatie**

Acetylsalicylzuur heeft een eliminatie halfwaardetijd van 15-20 minuten in plasma; de voornaamste metabooliet salicylzuur heeft een eliminatie halfwaardetijd van 2-3 uur bij lage doseringen. Deze kan oplopen tot 30 uur bij hogere doses vanwege een niet-lineaire metabolisme en plasma eiwitbinding. Meer dan 90% van de hoeveelheid acetylsalicylzuur wordt als metaboolieten uitgescheiden via de nieren. De fractie onveranderd uitgescheiden salicylzuur in de urine neemt toe bij hogere doses. De tubulaire reabsorptie van acetylsalicylzuur is pH-afhankelijk. Door alkalisering van de urine kan het aandeel van onveranderd acetylsalicylzuur in de urine toenemen.

**Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen****Patiënten met een verminderde nierfunctie**

Acetylsalicylzuur moet niet gebruikt worden bij patiënten met ernstig nierfalen (glomerulaire filtratie snelheid minder dan 10 ml/min).

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is een verlenging van de halfwaardetijd met een factor 2-3 waargenomen. Tevens is er een toename van de fractie ongebonden salicylzuur gemeld.

**Patiënten met een verminderde leverfunctie**

Acetylsalicylzuur dient vermeden te worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Een toename van de fractie ongebonden salicylzuur is gemeld.

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er is onvoldoende dierexperimenteel onderzoek uitgevoerd met een combinatiepreparaat waarvan de verhoudingen van de afzonderlijke componenten gelijk zijn aan die gebruikt worden in de humane situatie. Dipyridamol en acetylsalicylzuur zijn afzonderlijk onderzocht in conventionele preklinische studies. Acetylsalicylzuur veroorzaakt bij hoge doses reproductietoxiciteit. Er zijn geen klinisch relevante bevindingen waargenomen bij blootstellingen die overeenkomen met de therapeutische dosis in mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Wijnsteenzuur (E334), povidon, methacrylzuur-methyl methacrylaat copolymeer, talk, acacia, methylhydroxypropylcellulose ftalaat, methylhydroxypropylcellulose, glyceroltriacetaat, Dimethicon 300, stearinezuur (E570), lactose, aluminiumstearaat, colloidaal sillicium, maiszetmeel, microkristallijne cellulose, sucrose, titaniumdioxide (E171). Capsule: gelatine, titaniumdioxide (E171), rood en geel ijzeroxide (E172).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte plastic fles (PP) met kindveilige sluiting (PP/PE) voorzien van een droogmiddel. Verpakkingsgrootte: 20, 30, 50, 60 en 100 capsules. In Nederland is de 60 stuks verpakking beschikbaar.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim bv  
Comeniusstraat 6  
1817 MS ALKMAAR

## **8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 21171

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

13 juli 1998

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Rubriek 4.8  
28 juli 2009