

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Asasantin 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.

Hulpstoffen met bekend effect: bevat per capsule 53 mg lactose en 11,3 mg sucrose.
Voor de 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.

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.

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 laag gedoseerd 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 (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

Asasantin Retard wordt niet aanbevolen voor kinderen (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie:

Zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Nierinsufficiëntie:

Zie rubrieken 4.3 en 4.4.

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 voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingsstoornissen

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 (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig medicatie gebruiken die het bloedingsrisico verhogen, zoals anticoagulantia, bloedplaatjesaggregatieremmers, selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) of anagrelide (zie rubriek 4.5).

Cardiovasculaire stoornissen

Naast andere eigenschappen, heeft dipyridamol ook een vasodilaterende werking. Dipyridamol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt 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).

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

Myasthenia gravis

Bij patiënten met myasthenia gravis kan aanpassing van de therapie nodig zijn na verandering van de dipyridamol dosering (zie rubriek 4.5).

Bilaterale stoornissen

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

geconjugeerd dipyridamol in gal het onderliggende mechanisme is voor de aanwezigheid van dipyridamol in galstenen.

Hoofdpijn of migraine-achtige hoofdpijn

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 (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheid

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met overgevoeligheid voor niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen NSAID's.

Acetylsalicylzuur gerelateerde waarschuwingen

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 (zie rubriek 5.2) of glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie.

Inherent aan het werkingsmechanisme van Asasantin Retard is een verlengde bloedingstijd. Bij een veranderde, aanhoudende of terugkerende bloedingsneiging dient men de arts te raadplegen.

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.

Pediatrische patiënten

Asasantin Retard wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten.

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.

Stress test met intraveneus dipyridamol

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 behandeling met intraveneus dipyridamol te stoppen. Bij inname van oraal dipyridamol 24 uur voor de stress test met intraveneus dipyridamol, kan de gevoeligheid van de test afnemen.

Lactose en sucrose

Een capsule bevat 53 mg lactose en 11,3 mg sucrose, resulterend in 106 mg lactose en 22,6 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

NSAID's/corticosteroiden/alcohol

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

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.

Geneesmiddelen met invloed op de coagulantia

Het risico op bloedingen neemt toe bij gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur met andere bloedplaatjesaggregatierepressoren, anticoagulantia, selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) of anagrelide.

De combinatie van dipyridamol met acetylsalicylzuur geeft geen additionele toename van de incidentie van bloedingen.

Anticonvulsiva

Voor acetylsalicylzuur is aangetoond dat het de werkzaamheid van fenytoïne versterkt, dit kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen

Adenosine

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.

Antihypertensiva

Dipyridamol kan het bloeddrukverlagende effect van antihypertensiva versterken.

Cholinesteraseremmers

Dipyridamol kan het effect van cholinesteraseremmers verminderen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de behandeling van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4).

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.

Bloedsuikerverlagende middelen/methotrexaat

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

Spironolacton/ uricosurica

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 gedurende het eerste en tweede trimester als de potentiële voordelen voor de moeder groter zijn dan de mogelijke risico's voor de foetus. Asasantin Retard mag niet gebruikt worden gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap.

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 (zie rubriek 5.1 en 5.3).

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van Asasantin Retard op de vruchtbaarheid bij de mens (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht naar de invloed van Asasantin Retard op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden dat ongewenste effecten zoals duizeligheid zijn gerapporteerd tijdens klinische studies. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het besturen van motorvoertuigen en het bedienen van machines. Als patiënten duizeligheid ervaren, dienen zij mogelijk gevaarlijke taken, zoals het besturen van motorvoertuigen en het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Twee grootschalige onderzoeken (ESPS-2 en PROFESS) met in totaal 26.934 patiënten (waarvan 11.831 patiënten werden toegewezen aan Asasantin Retard) zijn gebruikt om het veiligheidsprofiel te bepalen. Deze data zijn aangevuld met post-marketing ervaringen met Asasantin.

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid en problemen in het maagdarmsstelsel zoals dyspepsie, diarree, misselijkheid en buikpijn. De belangrijkste ernstige bijwerkingen die geassocieerd worden met Asasantin zijn bloedingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld gedurende het gebruik van Asasantin in de ESPS-2 en PRoFESS studies en van spontane meldingen.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentie volgens MedDRA: 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<i>Systeem/orgaanklassen MedDRA</i>	Dipyridamol en acetylsalicylzuur Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> <i>Vaak:</i> anemie <i>Zelden:</i> ijzer-deficiëntie anemie (als gevolg van occulte maagdarmsstelselbloedingen), en een afname van de trombocyten (thrombocytopenie)</p> <p><i>Bij acetylsalicylzuur monotherapie:</i> <i>Zeer zelden:</i> bloedafwijkingen zoals thrombocytopenie, aplastische anemie, agranulocytose en pancytopenie</p>
Immuunsysteemaandoeningen	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> <i>Vaak:</i> overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag, urticaria, ernstige bronchospasmen en angio-oedeem</p> <p><i>Bij acetylsalicylzuur monotherapie:</i> <i>Vaak:</i> overgevoeligheidsverschijnselen (urticaria, huiduitslag, angio-oedeem, rhinitis, bronchospasmen en anafylactische shock) bij patiënten met astma of allergische voorgeschiedenis <i>Zelden:</i> overgevoeligheidsverschijnselen bij overige patiënten</p> <p><i>Bij dipyridamol monotherapie:</i> <i>Onbekend:</i> laryngospasme, anafylactische reacties</p>
Zenuwstelselaandoeningen	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> <i>Zeer vaak:</i> duizeligheid en hoofdpijn <i>Vaak:</i> intracraniale bloedingen en migraineachtige hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling)</p>
Oogaandoeningen	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> <i>Soms:</i> oogbloedingen</p> <p><i>Bij acetylsalicylzuur monotherapie:</i> <i>Zeer zelden:</i> cataract</p>
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<p><i>Bij acetylsalicylzuur monotherapie:</i> <i>Zelden:</i> oorsuizingen</p>

Hartaandoeningen	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> Vaak: verergering van de symptomen van coronaire hartaandoeningen, syncope Soms: tachycardie</p>
Bloedvataandoeningen	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> Vaak: purpura Soms: hypotensie, opvliegers, flushes</p> <p><i>Bij acetylsalicylzuur monotherapie:</i> Zeer zelden: hersenbloeding</p>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> Vaak: epistaxis Soms: rhinitis</p>
Maagdarmstelselaandoeningen	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> Zeer vaak: dyspepsie, diarree, misselijkheid en buikpijn Vaak: overgeven, maagdarmbloedingen, pijn in het epigastrium Soms: maag- en duodenumzweren Zelden: erosieve gastritis</p> <p><i>Bij acetylsalicylzuur monotherapie:</i> Soms: maagklachten Zelden: bloedverlies in het maagdarkanaal (meestal occult); bij langdurig of veelvuldig gebruik kan dit leiden tot bloedarmoede, melaena, haematemesis</p>
Lever- en galaandoeningen	<p><i>Bij dipyridamol monotherapie:</i> Zelden: dipyridamol kan worden opgenomen in galstenen (zie rubriek 4.4)</p> <p><i>Bij acetylsalicylzuur monotherapie:</i> Zeer zelden: syndroom van Reye</p>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> Vaak: myalgie</p>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> Soms: anafylactische shock</p>
Onderzoeken	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> Onbekend: verlengde bloedingstijd</p>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> Onbekend: postprocedurele bloedingen en procedurele bloedingen</p>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<p><i>Bij combinatietherapie:</i> Onbekend: huid hemorrhagie zoals kneuzing, ecchymose en hematomen</p>

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De belangrijkste ernstige bijwerkingen die met Asasantin worden geassocieerd zijn bloedingen. De uitkomsten van de ESPS-2 en PRoFESS onderzoeken zijn wat betreft bloedingen inclusief ernstige bloedingen geëvalueerd. De bloedingen zijn onderverdeeld in totaal aan bloedingen, ernstige bloedingen, intracranieële bloedingen en maagdarmselbloedingen.

In het placebo-gecontroleerde ESPS-2 onderzoek werden 1650 (100%) patiënten behandeld in de Asasantin groep en 1649 (100%) in de placebo groep. De gemiddelde duur van behandeling was 1,4 jaar. De totale incidentie van bloedingen was 8,7% in de Asasantin groep en 4,5% in de placebo groep. De incidentie van ernstige bloedingen was respectievelijk 1,6% en 0,4%. De incidentie van intracranieële bloedingen was respectievelijk 0,6% en 0,4% , terwijl de incidentie van maagdarmselbloedingen respectievelijk 4,3% en 2,6% was.

In het PRoFESS onderzoek werden in totaal 10.055 (100%) patiënten behandeld in de Asasantin groep. De gemiddelde duur van de behandeling was 1,9 jaar. Het totaal aantal bloedingen was 5,3%. Er kwamen 3,3% ernstige bloedingen voor, 1,2% intracranieële bloedingen (inclusief intra-oculaire bloedingen (0,2%)), terwijl de incidentie van maagdarmselbloedingen 1,9% was.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl

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, dyspneu, 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 diurese) 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

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotica - Plaatjesaggregatieremmers exclusief heparine, combinaties, ATC-code: B01AC30

Werkingsmechanisme

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 A₂, 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 adenylaacyclase, resulterend in een toename van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP).

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

Remming van fosfodiësterases verhoogt de hoeveelheid cAMP en NO-geïnduceerde cyclisch guanosinemonofosfaat (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 herseninfarct	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, dal concentraties 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 mcg/ml (1,01 - 3,99 mcg/ml). Dalconcentraties zijn 0,53 mcg/ml (0,18 – 1,01 mcg/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.

Distributie

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 intraveneuze 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.

Biotransformatie

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-metabooliet met de urine is gering (5%), de metaboolieten 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.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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 metaboolieten 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.

Distributie

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 mcg/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.

Biotransformatie

Acetylsalicylzuur wordt primair door hydrolyse omgezet in salicylzuur.

Salicylzuur wordt gemetaboliseerd tot salicylzuur, salicyl-fenol-glucuronide, salicyl-acyl-glucuronide en in mindere mate gentisinezuur en gentisuurzuur. De synthese van de belangrijkste metabolieten salicylzuur 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 metaboliet 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 metabolieten 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 (1:2), talk, acacia, methylhydroxypropylcellulose ftalaat, methylhydroxypropylcellulose, glyceroltriacetate, Dimethicon 300, stearinezuur (E570), lactose, aluminiumstearaat, colloidaal silicium watervrij, maizetmeel, microkristallijne cellulose, sucrose, titaniumdioxide (E171).

Harde gelatine capsule: gelatine, titaniumdioxide (E171), rood en geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Na eerste opening nog 60 dagen houdbaar.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte plastic fles (PP) met sluiting (PP/PE) voorzien van een droogmiddel. Verpakkingsgrootte: 20, 30, 50, 60 en 100 capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 1998

Datum van laatste hernieuwing: 13 juli 2013

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 15 juli 2016