

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diprasorin 200 mg/25 mg hård kapsel med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 200 mg dipyridamol och 25 mg acetylsalicylsyra.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 29,2 mg laktos, 0,8 mg metylparahydroxybensoat (E218), 0,2 mg propylparahydroxybensoat (E216), 0,04 mg sojalecitin (E322), 0,007 mg nykockin (E124) och 0,06 mg paraorange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel med modifierad frisättning, hård.

Kapseln innehåller acetylsalicylsyra med normal frisättning och dipyridamol med modifierad frisättning.

Kapsel med orange överdel och vit till benvit underdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sekundär prevention av ischemisk stroke och transitoriska ischemiska attacker.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pediatrisk population

Diprasorin är inte rekommenderad för barn då data för säkerhet, effekt och dosering saknas.

Vuxna och äldre

Rekommenderad dos är en kapsel två gånger dagligen, vanligen morgon och kväll.

Alternativ behandling vid icke tolererbar huvudvärk

I händelse av icke tolererbar huvudvärk vid behandlingsstart, byt till en kapsel vid sänggående och lågdos acetylsalicylsyra på morgonen. Eftersom det saknas långtidsdata (*outcome data*) vid denna regim och huvudvärk ofta inte är ett problem när behandlingen fortsätter, ska patienten återgå till den vanliga doseringen så snart som möjligt, oftast inom en vecka.

Njursvikt

Då läkemedlet innehåller acetylsalicylsyra är Diprasorin kontraindicerat hos patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iaktas hos patienter med lätt till måttlig njursvikt (se avsnitt 4.4).

Leversvikt

Då läkemedlet innehåller acetylsalicylsyra är Diprasorin kontraindicerat hos patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas hos patienter med lätt till måttlig leversvikt (se avsnitt 4.4).

Alkohol

Diprasorin kapslar bör inte tas vid samma tidpunkt som alkoholhaltig dryck (se avsnitt 4.5).

Administreringsätt

För oral användning.

Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med ett glas vatten, utan att tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot salicylater
- Jordnöts- eller sojaallergi
- Historia av hemorragisk cerebrovaskulär händelse
- Gastrointestinala symtom eller patienter som har upplevt magsmärtor när det tidigare använt detta läkemedel
- Aktivt magsår och/eller gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4)
- Svår lever- eller njursvikt
- Ökad blödningsbenägenhet eller koaguleringsjukdomar såsom blödarsjuka och hypoprotrombinemi
- Glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD-brist/Favism)
- Metotrexat som används vid doser högre än 15 mg per vecka (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

I likhet med andra trombocytaggregationshämmare, bör Diprasorin användas med försiktighet till patienter med förhöjd blödningsrisk på grund av risken för blödning. Patienter bör följas noggrant för eventuella tecken på blödning, inklusive ockult blödning.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med läkemedel som kan öka risken för blödning, såsom trombocythämmande medel (t.ex. klopido­grel, tiklopidin) eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), se avsnitt 4.5.

Huvudvärk och migränliknande huvudvärk som kan uppträda särskilt i början av Diprasorin-behandlingen bör inte behandlas med acetylsalicylsyra i analgetiska doser.

Dipyridamol har vasodilaterande effekt och ska därför användas med försiktighet till patienter med svår koronarsjukdom, t.ex. instabil angina och/eller nyligen genomgången hjärtinfarkt, subvalvulär aortastenosis eller hemodynamisk instabilitet (t.ex. okompenserad hjärtinsufficiens).

Patienter som behandlas regelbundet med oralt Diprasorin ska inte behandlas med intravenöst dipyridamol. Enligt klinisk erfarenhet ska patienter som behandlas med oralt dipyridamol, och som ska genomgå farmakologiskt stresstest med intravenöst dipyridamol, avbryta behandlingen med oralt intaget dipyridamol 24 timmar före stresstestet.

Hos patienter med myastenia gravis kan dosjustering av myastenibehandlingen vara nödvändig efter ändring av dipyridamoldosen (se Interaktioner).

Ett fåtal fall har rapporterats där okonjugerat dipyridamol i varierande mängd hittats i gallstenar (upp till 70 % av stenens torr­vikt). Dessa patienter var äldre med stigande kolangit och hade behandlats med dipyridamol i flertalet år. Det finns dock inga bevis för att dipyridamol orsakade gallstensbildning.

hos dessa patienter. Det är möjligt att bakteriell deglukuronidering av konjugerat dipyridamol i galla kan vara orsaken till dipyridamolfynd i gallstenar.

På grund av innehållet av acetylsalicylsyra ska Diprasorin användas med försiktighet till patienter med astma, allergisk rinit, näspolyper, kroniska eller återkommande mag- eller tolvfingertarmsbesvär, nedsatt njur- eller leverfunktion (kontraindicerat om svår nedsättning, se avsnitt 4.3).

Dessutom bör försiktighet iaktas hos vid överkänslighet mot NSAID-preparat.

Diprasorin är inte indicerat för barn och tonåringar. Det finns ett möjligt samband mellan acetylsalicylsyra och Reyes syndrom när det ges till barn. Reyes syndrom är en mycket sällsynt sjukdom, som drabbar hjärnan och levern, och kan vara dödlig. Av denna anledning ska acetylsalicylsyra inte ges till barn under 16 år, om inte särskilda behov föreligger (t.ex. vid Kawasaki sjukdom).

Dosen av acetylsalicylsyra i Diprasorin har inte studerats för sekundär prevention av hjärtinfarkt.

Före kirurgiska ingrepp, t.ex. tandutdragning, där det finns en ökad risk för blödning, bör utsättning av Diprasorin övervägas. Normalt bör behandlingen sättas ut sju dagar före ingrepp.

Hjälpämnen

Diprasorin-kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Diprasorin-kapslar innehåller sojalecitin (E322). Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte använda detta läkemedel.

Diprasorin-kapslar innehåller färgämnenäna nykockin (E124) och paraorange (E110) som kan ge allergiska reaktioner.

Diprasorin-kapslar innehåller även metylparahydroxybensoat (E218) och propylparahydroxybensoat (E216) som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När dipyridamol används i kombination med acetylsalicylsyra eller med warfarin, ska försiktighetsåtgärder, varningar och tolerans för dessa preparat observeras.

Acetylsalicylsyra har visat sig förstärka effekten av antikoagulantia (t.ex. kumarinderivat och heparin), trombocythämmande läkemedel (t.ex. klopidogetrel, tiklopidin) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och kan öka risken för blödning.

Acetylsalicylsyra (aspirin) kan förstärka effekten av valproinsyra och fenytoin med möjlig ökad risk för biverkningar.

Samtidigt intag av metamizol kan minska effekten av acetylsalicylsyra på trombocytaggregationen. Denna kombination bör därför användas med försiktighet hos patienter som tar en låg dos acetylsalicylsyra för hjärtskydd.

Gastrointestinala biverkningar ökar också vid samtidig behandling med acetylsalicylsyra och NSAID-preparat eller kortikosteroider och även vid kroniskt bruk av alkohol. Tillägg av dipyridamol till acetylsalicylsyra ökar inte incidensen av blödningskomplikationer. När dipyridamol administrerades tillsammans med warfarin var antalet blödnings eller svårighetsgraden av dessa oförändrad jämfört med tillförsel av enbart warfarin.

Dipyridamol ökar plasmakoncentrationen och kardiovaskulära effekter av adenosin. Dosanpassning av adenosin bör övervägas om användning av dipyridamol är oundviklig.

Dipyridamol kan öka den hypotensiva effekten av blodtryckssänkande preparat och kan motverka effekten av kolinesterasinhäbitorer och därmed försämra myastenia gravis.

Effekten av antidiabetika och toxicitet av metotrexat kan öka vid samtidig administrering av acetylsalicylsyra. Samtidig användning av metotrexat vid doser högre än 15 mg/per vecka är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Vid lägre veckodoser bör blodbildstester utföras under de första veckorna av behandlingen. Noggrannare övervakning rekommenderas vid nedsatt njurfunktion, liksom hos äldre.

Acetylsalicylsyra kan minska den natriuretiska effekten av spironolakton och motverka effekten av urinsyradrivande medel (t.ex. probenecid, sulfinpyrazon).

Det finns några experimentella bevis att ibuprofen interfererar med acetylsalicylsyrans hämning av cyklooxygenas i blodplättar. Denna interaktion skulle kunna minska de positiva kardiovaskulära effekterna av acetylsalicylsyra, men bevisen för detta är inte fullständiga. Vidare, med tanke på den ökande kända risken för gastrointestinala besvär förknippat med samtidig användning av NSAID och acetylsalicylsyra, bör denna kombination undvikas i möjligaste mån. När en sådan kombination är nödvändig, bör de gastrointestinala och kardiovaskulära riskerna vägas mot varandra.

Diprasorin-kapslar bör inte tas vid samma tidpunkt som alkohol, då alkohol kan öka frisättningshastigheten av dipyridamol från beredningen med modifierad frisättning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från behandling av dipyridamol och acetylsalicylsyra hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Acetylsalicylsyra

Låga doser (upp till och inklusive 100 mg/dag):

Kliniska studier tyder på att doser upp till 100 mg/dag för begränsad obstetrisk användning, vilken kräver särskild övervakning, förefaller säkra.

Under den tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta:

- *fostret för:*
 - kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
 - störd njurfunktion, som kan utvecklas till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten
- *modern och det nyfödda barnet i slutet av graviditeten för:*
 - möjlig förlängning av blödnings tiden, en antiaggregerande effekt som kan förekomma även vid mycket låga doser
 - hämning av uteruskontraktioner som leder till försenad eller utdragen förlossning.

Intag av acetylsalicylsyra inom 5 dagar efter beräknad födsel ger en ökad tendens till blödning hos modern och fostret/det nyfödda barnet.

Diprasorin rekommenderas inte under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Doser upp till och inklusive 100 mg/dag får endast användas under strikt obstetrisk övervakning.

Amning

Dipyridamol och salicylater utsöndras i bröstmjolk. Negativa effekter på det ammade barnet kan inte uteslutas. Därför bör ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Diprasorin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Fertilitetsstudier och studier som omfattar peri-postnatalperioden har inte utförts med denna kombination.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inte angett.

4.8 Biverkningar

Två stora kliniska studier (ESPS-2, PRoFESS) med totalt 26 934 patienter inkluderade, varav 11 831 patienter som behandlades med dipyridamol/acetylsalicylsyra, användes för att utvärdera biverkningsprofilen av dipyridamol/acetylsalicylsyra. Dessutom har händelser från spontanrapportering där det kunnat påvisas att dessa är biverkningar inkluderats.

På grund av klassificeringen av kodsysteM, har blödningshändelse blivit fördelade över flera organsystemklasser, varför en sammanfattande beskrivning av **blödningar** finns i tabell 1 nedan.

Tabell 1. Blödningshändelser fördelade på blödning, större blödning, intrakraniell blödning och gastrointestinal blödning

	ESPS-2		PRoFESS
	Dipyridamol/ acetylsalicylsyra	Placebo	Dipyridamol/ acetylsalicylsyra
Behandlade patienter (N (%))	1 650 (100)	1 649 (100)	10 055 (100)
Behandlingstid, medel (år)	1,4		1,9
Blödning (%)	8,7	4,5	5,3
Större blödning (%)	1,6	0,4	3,3
Intrakraniell blödning (%)	0,6	0,4	1,2*
Gastrointestinal blödning (%)	4,3	2,6	1,9
* PRoFESS: intrakraniell blödning (1,0 %) och intraokulär blödning (0,2 %)			

Biverkningar av dipyridamol/acetylsalicylsyra uppdelat enligt organsystemklasser:

Biverkningsfrekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi		Trombocytopeni (reduktion av antalet blodplättar), järnbrists-		

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				anemi orsakad av ockult gastro-intestinal blödning		
Immun-systemet		Över-känslighets-reaktioner: utslag, urtikaria, allvarlig bronko-spasm, angioödem				
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Intrakraniell blödning, migrän-liknande huvudvärk				
Ögon			Ögon-blödning (intraokulär blödning)			
Hjärtat		Försämring av kranskärl-sjukdom (kransartär-sjukdom), synkopé	Takykardi			
Blodkär			Hypotension, flush			
Andnings-vägar, bröstorg och mediastinum		Epistaxis				
Magtarm-kanalen	Dyspepsi (epigastriskt obehag), diarré, illamående, buksmärta	Kräkning, (svår) gastro-intestinal blödning	Magsår, duodenalsår	Erosiv gastrit		
Hud och subkutan vävnad						Hud-blödningar: kontusioner, ekkymos, hematom
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Myalgi				
Undersök-ningar och						Förlängd blödningstid

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
prov-tagningar						
Skador, förgiftningar och behandlings-komplikationer						Blödningar efter behandlingar, blödningar i samband med operation

Förutom de biverkningar som anges för dipyridamol/acetylsalicylsyra, har även biverkningar listade nedan för de enskilda verksamma ämnena rapporterats. Dessa har dock ännu inte rapporterats för dipyridamol/acetylsalicylsyra.

Dipyridamol:

Ytterligare biverkningar som rapporterats med dipyridamol i monoterapi var följande:

Dipyridamol har visat sig kunna inlagras i gallsten (se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Acetylsalicylsyra:

Ytterligare biverkningar som rapporterats med acetylsalicylsyra i monoterapi var följande:

Blodet och lymfsystemet:

Disseminerad intravaskulär koagulation, koagulopati

Immunsystemet:

Anafylaktiska reaktioner (särskilt hos patienter med astma)

Metabolism och nutrition:

Hypoglykemi (barn), hyperglykemi, törst, dehydrering, hyperkalemi, metabolisk acidosis, respiratorisk alkalos

Psykiska störningar:

Förvirringstillstånd

Centrala och perifera nervsystemet:

Agitation, hjärnödem, letargi, konvulsioner

Öron och balansorgan:

Tinnitus, dövhet

Hjärtat:

Arytmi

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Dyspné, gingival blödning, larynxödem, hyperventilation, lungödem, takypné

Magtarmkanalen:

Perforerat magsår, perforerat duodenalsår, melena, hematemes, pankreatit

Lever och gallvägar:

Hepatit, Reye's syndrom

Hud och subkutan vävnad:

Erythema exsudativum multiforme

Muskuloskeletala systemet och bindväv:
Rabdomyolys

Njurar och urinvägar:
Njursvikt, interstitiell nefrit, renal papillär nekros, proteinuri

Graviditet, puerperium och perinatalperiod:
Förlängd graviditet, förlängd förlossning, "small for dates baby", dödfödsel, antepartumblödning, postpartumblödning

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:
Fever, hypotermi

Undersökningar
Onormala levervärden, förhöjd urinsyra i blod (kan leda till giktattack), förlängd protrombintid

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

På grund av dosförhållandet dipyridamol och acetylsalicylsyra är överdosering sannolikt dominerat av tecken och symtom på dipyridamolöverdosering.

På grund av det låga antalet observationer, är erfarenhet av dipyridamolöverdosering begränsad.

Symtom såsom varm känsla, blodvallningar, svettningar, snabbare puls, rastlöshet, känsla av svaghet, yrsel och kärlkrampbesvär kan förväntas. En sänkning av blodtrycket och takykardi kan observeras.

Salicylatförgiftning förknippas vanligtvis med plasmakoncentrationer > 350 mg/l (2,5 mmol/l). De flesta vuxna dödsfall inträffar hos patienter vars koncentrationer överskrider 700 mg/l (5,1 mmol/l). Enstaka doser mindre än 100 mg/kg är osannolikt att orsaka allvarlig förgiftning

Symtom på salicylatöverdosering inkluderar vanligen kräkningar, uttorkning, tinnitus, yrsel, dövhet, svettning, varma extremiteter med avgränsande puls, ökad andningsfrekvens och hyperventilation. En viss grad av syra-basstörningar finns i de flesta fall.

En blandad respiratorisk alkalos och metabolisk acidosis med normal eller högt arteriellt pH (normal eller sänkt vätejonkoncentration) är vanligt hos vuxna och barn äldre än fyra år. Hos barn i åldern fyra år eller yngre, är en dominerande metabolisk acidosis med lågt arteriellt pH (förhöjd vätejonkoncentration) vanligt. Acidosis kan öka transporten av salicylat över blod-hjärnbarriären.

Mindre vanliga symtom på salicylatförgiftning inkluderar hematemes, hyperpyrexia, hypoglykemi, hypokalemi, trombocytopeni, förhöjt INR/PTR, intravaskulär koagulation, njursvikt och icke-kardiellt lungödem. Symtom från det centrala nervsystemet såsom förvirring, desorientering, koma och kramper är mindre vanligt hos vuxna än hos barn.

Yrsel och tinnitus kan, särskilt hos äldre patienter, vara symtom på överdosering.

Hantering

Administration av xantinderivat (t.ex. aminofyllin) kan motverka den hemodynamiska effekten av dipyridamolöverdosering. På grund av den omfattande vävnadsdistributionen och den övervägande eliminationen via levern kommer dipyridamol sannolikt inte kunna avlägsnas genom forcerade eliminationsmetoder.

Vid salicylatförgiftning bör det ges aktivt kol till vuxna inom en timme efter intag av mer än 250 mg/kg. Plasmakoncentrationen av salicylat skall mätas, även om svårighetsgraden av förgiftningen inte kan fastställas från denna ensamt och de kliniska och biokemiska symtomen måste beaktas. Eliminering ökas genom alkalisering av urin, som uppnås genom administration av 1,26 % natriumbikarbonat. Urin-pH måste övervakas. Metabolisk acidosis korrigeras med intravenös natriumbikarbonat 8,4 % (kontrollera först serumkalium). Forcerad diures ska inte användas, eftersom det inte ökar salicylatutsöndringen och kan orsaka lungödem.

Hemodialys är förstahandsval vid behandling av svår förgiftning och bör övervägas hos patienter med plasmakoncentrationer av salicylat på > 700 mg/l (5,1 mmol/l) eller lägre koncentrationer i samband med allvarliga kliniska eller metaboliska symtom. Patienter under 10 år eller över 70 år har en ökad risk för salicylatförgiftning och kan kräva dialys i ett tidigare skede.

Pediatriska populationen och äldre

Patienter under tio år eller över 70 år har ökad risk för salicylattoxicitet och kan kräva dialys i ett tidigare skede.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia; Trombocytaggregationshämmande medel, exkl. heparin, kombinationer, ATC-kod: B01AC30.

Verkningsmekanism

Den antitrombotiska effekten av kombinationen dipyridamol/acetylsalicylsyra är baserad på de olika biokemiska mekanismerna som är involverade. Acetylsalicylsyra inaktiverar irreversibelt enzymet cyklooxygenas i blodplättar och därigenom förhindrar produktion av tromboxan A₂, som är en kraftfull inducerare av trombocytaggregation och vasokonstriktion.

Farmakodynamisk effekt

Dipyridamol hämmar erytrocyters, trombocyters och endotelcellers upptag av adenosin *in vitro* och *in vivo*; hämningen ökar till cirka 80 % vid maximal och är dosberoende vid terapeutiska koncentrationer (0,5–2 mikrog/ml). Det leder till en lokal ökning av adenosinkoncentrationen, som via aktivering av trombocyters A₂-receptor stimulerar adenylatcyklas i trombocyten, varvid nivåerna av cAMP i trombocyten ökar.

Därigenom hämmas trombocytaggregation som svar på olika stimuli, till exempel trombocytkonaktiverande faktor (PAF), kollagen och adenosindifosfat (ADP). Minskad trombocytaggregation minskar trombocytkonsumtionen mot normala nivåer. Adenosin har dessutom en vasodilaterande effekt och detta är en av mekanismerna bakom dipyridamols vasodilaterande effekt.

Hos strokepatienter har dipyridamol visat sig reducera densiteten av protrombins ytproteiner (PAR-1: trombinreceptor) på trombocyterna, samt minska nivåerna av C-reaktivt protein (CRP) och von Willebrandsfaktor (vWF). *In-vitro*-undersökningar har visat att dipyridamol selektivt minskar inflammatoriska cytokiner (MCP-1 och MMP-9) som härrör från interaktion mellan trombocyter och monocyter. Dipyridamol hämmar fosfodiesteras (PDE) i olika vävnader.

Hämningen av cAMP-PDE är svag, däremot hämmar terapeutiska nivåer av dipyridamol cGMP-PDE, vilket förstärker bildandet av cGMP som medieras av EDRF (endothelium-derived relaxing factor, även känd som kväveoxid [NO]).

Dipyridamol ökar frisättningen av t-PA från mikrovaskulära endotelceller och har på ett dosberoende sätt visats sig förstärka de antitrombotiska egenskaperna hos endotelceller vid proppbildning på närliggande subendotel. Dipyridamol är en kraftig antioxidant för syre- och peroxidradikaler.

Dipyridamol stimulerar också biosyntes och frisättning av prostacyclin från endotelet och minskar den trombogena verkan av subendoteliala strukturer genom att öka koncentrationen av den skyddande mediatoren 13-HODE (13-hydroksyoktadekadiensyre).

Medan acetylsalicylsyra endast hämmar trombocyttaggregationen, hämmar dipyridamol dessutom trombocytaktivering och adhesion. Därför kan ytterligare en fördel förväntas genom att kombinera dessa läkemedel.

Kliniska studier:

Dipyridamol/acetylsalicylsyra studerades i en dubbelblind, placebokontrollerad 24-månaders studie (**European Stroke Prevention Study 2, ESPS-2**) i vilken 6 602 patienter med en sjukhistoria av ischemisk stroke eller TIA (transitorisk ischemisk attack) under de senaste 3 månaderna innan de gick in i studien. Patienterna randomiserades till en av fyra behandlingsgrupper: ASA/dipyridamol med modifierad frisättning 25 mg/200 mg, enbart dipyridamol med modifierad frisättning (ER-DP) 200 mg, enbart ASA 25 mg eller placebo. Patienterna erhöll 1 kapsel två gånger dagligen (morgon och kväll). Effektbedömning inkluderade analys av stroke (fatal eller icke-fatal) och död (oberoende av orsak), i jämförelse med en kontrollgrupp med samma sjukdomspanorama och förväntad dödlighet. I ESPS-2 minskade dipyridamol/acetylsalicylsyra risken för stroke med 22,1 % jämfört med enbart ASA 50 mg/dag ($p = 0,008$), och minskade risken för stroke med 24,4 % jämfört med enbart dipyridamol med modifierad frisättning 400 mg/dag ($p = 0,002$). Dipyridamol/acetylsalicylsyra minskade risken för stroke med 36,8 % jämfört med placebo ($p < 0,001$).

Resultaten av ESP-2-studien stöds av **European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT)**-studien [112], där man studerat en kombinationsbehandling av dipyridamol 400 mg dagligen (83 % av patienterna behandlades med dipyridamol med förlängd frisättning) och ASA 30–325 mg dagligen. Totalt inkluderades 2 739 patienter som haft ischemisk stroke av arteriellt ursprung, till en grupp med enbart ASA-behandling ($n = 1\,376$) och en grupp med en kombination av ASA plus dipyridamol ($n = 1\,363$). Det primära händelseutfallet var kombinerad, där död från alla vaskulära orsaker, icke-dödlig stroke, icke-dödlig hjärtinfarkt (MI) eller stora blödningskomplikationer ingick. Patienter i kombinationsgruppen (ASA plus dipyridamol) visade en 20 % riskreduktion ($p < 0,05$) för det primära sammansatta effektmåttet jämfört patienter som enbart behandlades med ASA (12,7 % mot 15,7 %, hazard ratio [HR] 0,80, 95 % KI 0,66–0,98).

PRoFESS (PRevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes)-studien var en randomiserad, parallellgrupp, internationell, dubbelblind, dubbel-dummy, aktiv och placebokontrollerad, 2 x 2 faktoriell studie för att jämföra dipyridamol/acetylsalicylsyra med klopido­grel och telmisartan med matchande placebo för att förebygga stroke hos patienter som tidigare drabbats av en ischemisk stroke av icke-kardioemboliskt ursprung. Totalt randomiserades 20 332 patienter till dipyridamol/acetylsalicylsyra ($n = 10\,181$) eller klopido­grel ($n = 10\,151$), båda givna i tillägg till ordinarie behandling. Det primära effektmåttet var tiden till första återkommande stroke­n av något slag.

Förekomsten av det primära effektmåttet var likartad i båda behandlingsgrupperna (9,0 % för dipyridamol/acetylsalicylsyra mot 8,8% för klopido­grel, HR 1,01, 95 % CI 0,92–1,11). Ingen signifikant skillnad mellan dipyridamol/acetylsalicylsyra- och klopido­grel-behandlingsgrupperna noterades för flera andra i förväg specificerade viktiga effektmått, däribland ett sammansatt effektmått av återkommande stroke, hjärtinfarkt eller död på grund av vaskulära orsaker (13,1 % i båda behandlingsgrupperna, HR 0,99, 95 % CI 0,92–1,07) samt ett sammansatt effektmått av återkommande stroke eller större hemorragisk händelse (11,7 % för dipyridamol/acetylsalicylsyra

mot 11,4 % för klopido­grel, HR 1,03, 95 % KI 0,95–1,11). Det funktionella neurologiska resultatet 3 månader efter återkommande stroke bedömdes av Modified Rankin Scale (MRS), och ingen signifikant skillnad i fördelningen av MRS mellan dipyridamol/acetylsalicylsyra och klopido­grel observerades ($p = 0,3073$ med Cochran–Armitage-test för linjär trend).

Fler patienter som randomiserats till ASA + ER-DP (4,1 %) än med klopido­grel (3,6 %) upplevde en större hemorragisk händelse (HR = 1,15, 95 % KI 1,00; 1,32, $p = 0,0571$). Skillnaden mellan behandlingsgrupperna berodde främst på den högre incidensen av icke-livshotande stora blödningar i ASA + ER-DP-gruppen (2,9 %) än i klopido­grel-gruppen (2,5 %), medan incidensen av livshotande blödningar var liknande i båda grupperna (128 patienter jämfört med 116 patienter). Den totala frekvensen intrakraniell blödning var högre i ASA + ER-DP-gruppen (1,4 %) än i klopido­grel-gruppen (1,0 %), vilket gav en HR på 1,42 (95 % KI 1,11; 1,83) med ett p -värde på 0,0062. Skillnaden mellan behandlingsgrupperna berodde främst på den högre förekomsten av hemorragisk stroke i ASA + ER-DP-gruppen (0,9 % mot klopido­grel 0,5 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det finns ingen nämnvärd farmakokinetisk interaktion mellan dipyridamol med modifierad frisättning och acetylsalicylsyra. Diprasorins farmakokinetik reflekteras därför av farmakokinetiken för de enskilda komponenterna.

Dipyridamol

(De flesta farmakokinetiska data avser friska frivilliga.)

Med dipyridamol, finns dos-linjäritet för alla doser som används vid behandling.

För långtidsbehandling utvecklades kapslar med dipyridamol med modifierad frisättning, formulerade som pellets. Den pH-beroende lösligheten av dipyridamol, vilket förhindrar upplösning i de nedre delarna av magtarmkanalen (där depåpreparat fortfarande måste frisätta den aktiva beståndsdel), övervanns genom kombination med vinsyra. Den förlängda frisättningen uppnås genom ett diffusionsmembran, som sprayats på pelletarna.

Olika kinetiska studier vid steady state visade att alla farmakokinetiska parametrar som är lämpliga för att karakterisera de farmakokinetiska egenskaperna hos beredningar med modifierad frisättning antingen är lika eller något bättre med dipyridamol med modifierad frisättning kapslar som administreras 2 gånger dagligen jämfört med dipyridamol tabletter som administrerade 3 gånger dagligen/4 gånger dagligen. Biotillgängligheten är något större, toppkoncentrationerna är likartade, dalkoncentrationer är betydligt högre och topp-dal-fluktuationer minskas.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten är omkring 70 %. Då första passage-elimination tar bort ca en tredjedel av den administrerade dosen, kan en nästan fullständig absorption av dipyridamol efter oral administration av dipyridamol/acetylsalicylsyra kapslar med modifierad frisättning förmodas.

Maximala plasmakoncentrationer av dipyridamol efter en daglig dos om 400 mg/50 mg dipyridamol/acetylsalicylsyra (givet som 200 mg/25 mg två gånger dagligen) uppnås ca 2–3 timmar efter administrering. Det finns ingen relevant påverkan av föda på farmakokinetiken hos dipyridamol i dipyridamol/acetylsalicylsyra kapslar med modifierad frisättning.

Distribution

På grund av dess höga lipofilitet, log P 3,92 (n-octanol/0.1n, NaOH), distribueras dipyridamol till många organ.

Hos djur, är dipyridamol fördelat företrädesvis till levern, sedan till lungor, njurar, mjälte och hjärta. Även om den föredragna fördelningen av dipyridamol inte fastställts hos människa, har sin största närvaro i human lever, njure och hjärta efter oral administrering har omfattande rapporterats.

Den skenbara distributionsvolymen i det centrala compartment (V_c) är ca 5 liter (liknande plasmavolymen). Den skenbara distributionsvolymen vid steady state är ca 100 liter, vilket avspeglar distribution till olika compartments.

Läkemedlet passerar inte blod-hjärnbarriären i en betydande utsträckning.

Proteinbindningen av dipyridamol är ca 97–99 %, i första hand är den bunden till surt alfa-1 glykoprotein och albumin.

I närvaro av BCPR, en aktiv transportör för läkemedelsupptag i human placenta, skulle dipyridamol kunna överföras till fostret.

Metabolism

Metabolism av dipyridamol sker huvudsakligen i levern, främst genom konjugering med glukuronsyra, vilket leder till bildning av en monoglukuronid och endast små mängder diglukuronid. I plasma föreligger ungefär 80 % av den totala mängden som dipyridamol och 20 % av den totala mängden som monoglukuronid. Den farmakologiska aktiviteten av metaboliterna är väsentligt lägre än den för dipyridamol.

Eliminering

Den dominerande halveringstiden efter oral administrering är cirka 40 minuter, vilket även är fallet vid intravenös tillförsel.

Renal utsöndring av oförändrat dipyridamol är negligerbar (< 0,5 %). Total utsöndring i urin inklusive glukuronidmetaboliterna är låg (5 %), metaboliterna utsöndras huvudsakligen (ca 95 %) via gallan till faeces, med visst belägg för entero-hepatisk återcirkulation.

Totalt clearance är ca 250 ml/min. Den genomsnittliga residenstiden är ca 11 timmar (som resultat av en väsentlig MRT (Mean Residence Time) på cirka 6,4 timmar och en genomsnittlig absorptionstid på 4,6 timmar.

Som vid intravenös tillförsel ses en förlängd terminal elimineringshalveringstid på cirka 13 timmar.

Denna terminala elimineringsfas är av relativt liten betydelse då det endast representerar en liten del av den totala AUC, som ett bevis på att steady-state uppnås inom 2 dagar med doseringsregim på två gånger dagligen för kapslar med modifierad frisättning. Det är ingen signifikant ackumulering av läkemedlet vid upprepad dosering.

Kinetik hos äldre personer

Plasmakoncentrationer av dipyridamol (bestämt som AUC) hos äldre individer (> 65 år) var cirka 50 % högre vid behandling med tabletter och cirka 30 % högre vid intag av dipyridamol/acetylsalicylsyra depotkapsel jämfört med yngre (< 55 år) individer. Skillnaden orsakas främst genom minskad clearance, absorptionen verkar vara den samma. Liknande plasmakoncentrationsökning observerades hos äldre individer i ESPS2-studien för dipyridamol depotkapslar som för dipyridamol/acetylsalicylsyra.

Kinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion

Då den renala utsöndringen är mycket låg (5 %), väntas ingen ändring i farmakokinetiken av dipyridamol vid nedsatt njurfunktion. Hos patienter i ESPS2 studien med kreatinin clearance mellan 15 ml/min till > 100 ml/min observerades ingen ändring i farmakokinetiken av dipyridamol eller dess glukuronidmetaboliter om data blev korrigerad för ålderskillnaden.

Kinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion visar ingen ändring av plasmakoncentrationen av dipyridamol, men en ökning av (farmakodynamisk låg aktivitet) glukuronider. Så länge det inte finns några kliniska bevis på leversvikt rekommenderas dosering av dipyridamol utan restriktioner.

Acetylsalicylsyra

Absorption

Efter oral administrering absorberas acetylsalicylsyra snabbt och fullständigt från magtarmkanalen. Ca 30 % av acetylsalicylsyradosen hydrolyseras presystemiskt till den aktiva metaboliten salicylsyra. Maximal plasmakoncentration efter en daglig dos av 50 mg acetylsalicylsyra från dipyridamol/ acetylsalicylsyra (25 mg två gånger dagligen) uppnås 30 minuter efter varje dos, och maximal plasmakoncentration vid steady state uppmättes till ca 360 ng/ml för acetylsalicylsyra. Maximal plasmakoncentration av salicylsyra nås efter 60–90 minuter och den uppmättes till ca 1 100 ng/ml. Matintag har ingen relevant betydelse för farmakodynamiken av acetylsalicylsyra i Diprasorin.

Distribution

Acetylsalicylsyra omvandlas snabbt till salisylat men är den dominerande formen av läkemedlet i plasma under de första 20 minuterna efter oral administrering.

Plasmakoncentrationen av acetylsalicylsyra minskar snabbt med en halveringstid på cirka 15 minuter. Huvudmetaboliten, salicylsyra, är starkt bundet till plasmaproteiner, och bindningen är koncentrationsberoende (icke-linjär). Vid låga koncentrationer (< 100 mikrog/ml) är ca 90 % av salicylsyran bunden till albumin. Salicylater distribueras till alla vävnader och vätskor i kroppen, inklusive det centrala nervsystemet, bröstmjölk och fetala vävnader.

Metabolism

Acetylsalicylsyra metaboliseras snabbt av icke- specifika esteras till salicylsyra. Salicylsyra metaboliseras till salicylursyra, salicylfenolglukuronider, salicylacetylglukuronider och till en mindre del till gentisinsyra och dess glycinkonjugat. Bildandet av de dominerande metaboliterna salicylursyra och salicylfenolglukuronider blir lätt mättade och följer Michaelis–Menten-kinetik; de andra metaboliska vägarna följer första ordningens kinetik.

Eliminering

Acetylsalicylsyra har en elimineringshalveringstid på 15–20 minuter i plasma, huvudmetaboliten salicylsyra har en elimineringshalveringstid på 2–3 timmar för låga doser (325 mg), vilket kan öka till 30 timmar för höga doser, beroende av icke-linjär metabolism och proteinbindning.

Mer än 90 % av acetylsalicylsyran utsöndras som metaboliter via njurarna. Fraktionen oförändrad salicylsyra som utsöndras i urinen ökar vid dosökning och renalt clearance av total salisylat ökar också med ökande pH i urinen.

Kinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion: acetylsalicylsyra ska undvikas hos patienter med svår njursvikt (glomerulär filtrationshastighet mindre än 10 ml/min) En ökning av den totala plasmakoncentrationen och i den obundna fraktionen av salicylsyra har observerats.

Kinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion

Leversvikt: acetylsalicylsyra ska undvikas hos patienter med svår leversvikt. En ökning av den obundna fraktionen av salicylsyra har observerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dipyridamol och acetylsalicylsyra har blivit grundligt undersökta separat i djurmodeller och inga signifikanta fynd har observerats vid doser motsvarande terapeutiska doser hos människa. I råttstudier

observerades fetotoxiska och tertogena effekter med acetylsalicylsyra vid höga modertoxiska doser. Toxikokinetisk utvärdering var inte inkluderat i studierna. Studier med läkemedelskombinationen dipyridamol/acetylsalicylsyra i förhållande 1:4 visade additiv, men ingen potentiell toxisk effekt. En enkeldos studie hos råttor där man använde dipyridamol/acetylsalicylsyra i förhållande 1:0,125 gav liknande resultat som studien med 1:4-kombinationen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dipyridamol-pellets:

Vinsyra
Hypromellos
Akaciagummi
Talk
Povidon
Metakrylsyra – metylmetakrylsampolymer (1:2)
Hypromellosftalat
Dimetikon 350
Triacetin
Stearinsyra

Acetylsalicylsyra-tablett:

Cellulosa, mikrokristallin
Laktos
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Stearinsyra

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Talk
Kinolingult (E104)
Sojalecitin (E322)
Xantangummi (E415)

Kapselhölje:

Gelatin
Metylparahydroxibensoat (E218)
Proylparahydroxibensoat (E216)
Nykokkin (E124)
Patentblått V (E131)
Kinolingult (E104)
Paraorange (E110)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Öppnad: 2 år

Efter första öppnandet av burken: 50 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit HDPE-burk med barnskyddat lock, innehåller torkmedel tillverkat av molekylsiktat.

Förpackningsstorlekar på 30, 50, 60 (2 x 30), 100 (2 x 50)

Vit HDPE-burk med barnskyddat lock, innehåller torkmedel tillverkat av silicagel.

Förpackningsstorlekar på 50, 60 och 100 (2 x 50).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46282

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-11-08
Datum för den senaste förnyelsen: 2017-08-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-08