

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orisantin 200 mg/25 mg kovat säädellysti vapauttavat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 200 mg dipyridamolia ja 25 mg asetyylisalisyylihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 29,2 mg vedetöntä laktoosia, metyyli parahydroksibentsoattia (E 218), propyyli parahydroksibentsoattia (E 216), soijalesitiiniä (E 322), uuskokkiinia (E 124) ja paraoranssia (E 110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova.

Kapseli vapauttaa sisältämänsä asetyylisalisyylihapon tavanomaisesti ja dipyridamolin säädellysti.

Kapselin yläosa on oranssi ja alaosa on valkoinen tai luonnonvalkoinen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iskeemisen aivohalvauksen ja ohimenevien iskeemisten kohtausten (TIA-kohtausten) sekundaaripreventio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

Orisantinia ei suositella lapsille, koska sen turvallisuudesta, tehosta ja annostuksesta ei ole riittävästi tietoa.

Aikuiset, iäkkäät mukaan lukien

Suositusannos on yksi kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa, tavallisesti 1 kapseli aamuisin ja 1 kapseli iltaisin.

Vaihtoehtoinen hoito, jos hoidon alussa esiintyy kovaa päänsärkyä

Jos hoidon alussa ilmaantuu kovaa päänsärkyä, otetaan yksi kapseli nukkumaan mentäessä ja pieni annos asetyylisalisyylihappoa aamulla. Koska tämän annostuksen hoitotuloksesta ei ole tietoja ja päänsärky lievenee hoidon jatkuessa, potilaan tulisi palata tavanomaisen annoksen käyttöön niin pian kuin mahdollista, yleensä yhden viikon kuluessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska Orisantin sisältää asetyylisalisyylihappoa, sen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeasteista munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3). Lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Koska Orisantin sisältää asetyylisalisyylihappoa, sen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeasteista maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3). Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Orisantinia ei saa ottaa samaan aikaan alkoholijuomien kanssa (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit tulee niellä pureskelematta kokonaisina vesilasillisen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai salisylaateille
- maapähkinä- tai soija-allergia
- aiemmin sairastettu hemorraginen aivoverisuonitapahtuma
- mahaoireet tai potilaalla aiemmin tämän lääkkeen käytön yhteydessä esiintynyt mahakipu
- aktiivinen peptinen haava ja/tai ruoansulatuselimistön verenvuoto (ks. kohta 4.4)
- vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- verenvuototaipumus tai hyytymishäiriöt, kuten hemofilia ja hypoprotrombinemia
- glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos (G6Pd:n puutos)
- metotreksaatin käyttö annoksina > 15 mg/viikko (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Orisantinia, samoin kuin muitakin trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkeaineita, on käytettävä varoen, jos potilaan verenvuotoriski on suurentunut. Potilasta tulee myös seurata tarkoin verenvuodon, myös piilevän verenvuodon, oireiden havaitsemiseksi.

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti vuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä, kuten trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkeaineita (esim. klopidogreeliä, tiklopidiiniä) tai selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI), ks. kohta 4.5.

Päänsärkyä tai migreenin kaltaista päänsärkyä, jota voi esiintyä etenkin Orisantin-hoidon alussa, ei saa hoitaa asetyylisalisyylihapon kipua lievittäville annoksilla.

Dipyridamoli on muiden ominaisuuksiensa ohella vasodilataattori, joten varovaisuutta on noudatettava sen käytössä potilailla, joilla on vaikea sepelvaltimotauti, mukaan lukien epästabili angina pectoris ja/tai äskettäinen sydäninfarkti, vasemman kammion ulosvirtauseste tai hemodynaamisen tilan epävakautta (esim. dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta).

Jos potilasta hoidetaan tavanomaisilla suun kautta otettavilla Orisantin-annoksilla, hänelle ei saa antaa lisänä laskimoon annettavaa dipyridamolia. Kliininen kokemus viittaa siihen, että potilaiden, joita hoidetaan suun kautta annettavalla dipyridamolilla ja joille tehdään farmakologinen rasisuskoe laskimoon

annettavalla dipyridamolilla, on lopetettava suun kautta otettavan dipyridamolien käyttö 24 tuntia ennen rasisuskoetta.

Myasthenia gravis -potilaiden hoitoa saattaa olla tarpeen säätää dipyridamoliannoksen muuttamisen jälkeen (ks. kohta Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Joitakin tapauksia on raportoitu, joissa konjugoitumatonta dipyridamolia on esiintynyt vaihtelevassa määrin sappikivissä (enintään 70 % kiven kuivapainosta). Potilaat ovat olleet kaikissa tapauksissa iäkkäitä, heillä on ollut sappitietulehdus ja heitä on hoidettu vuosia suun kautta otettavalla dipyridamolilla. Siitä ei kuitenkaan ole viitteitä, että dipyridamoli olisi käynnistänyt sappikivien muodostumisen näille potilaille. On mahdollista, että bakteerit muokkaavat sapen konjugoitua dipyridamolia deglukuronidaatiolla, mikä voi johtaa dipyridamolien esiintymiseen sappikivissä.

Orisantin-valmisteen sisältämän asetyylisalisyylihapon vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos valmistetta annetaan potilaille, joilla on astma, allerginen riniitti, nenäpolyyppejä, krooninen tai uusiutuva maha- tai pohjukaissuolisairaus, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa (vaikea-asteisen tilan yhteydessä valmisteen käyttö on vasta-aiheista, ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, jotka ovat yliherkkiä muille tulehduskipulääkkeille.

Orisantina ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille. Lapsille annetun asetyylisalisyylihapon ja Reyen oireyhtymän välillä saattaa olla yhteys. Reyen oireyhtymä on hyvin harvinainen, aivoihin ja maksaan vaikuttava sairaus, joka saattaa johtaa kuolemaan. Tästä syystä asetyylisalisyylihapoa ei saa antaa alle 16-vuotiaille lapsille, ellei se ole erityisesti aiheellista (esim. Kawasakin taudin hoitoon).

Orisantinin sisältämää asetyylisalisyylihapoannosta ei ole tutkittu sydäninfarktin sekundaariseen estoon.

Orisantin-hoidon lopettamista on harkittava ennen kirurgisia toimenpiteitä, esim. hampaan poistoa, jolloin verenvuotoriski on suurentunut. Hoito on tavallisesti keskeytettävä 7 vuorokautta ennen leikkausta.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Orisantinin sisältämät väriaineet uskokkiini (E 124) ja paraoranssi (E 110) voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Orisantin sisältää myös metyyliiparahydroksibentsoattia (E 218) ja propyyliiparahydroksibentsoattia (E 216), jotka saattavat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun dipyridamolia käytetään yhdessä asetyylisalisyylihapon tai varfariinin kanssa, näihin valmisteisiin liittyvät varotoimet, varoitukset ja siedettävyyden on huomioitava.

Asetyylisalisyylihapon on osoitettu voimistavan antikoagulanttien (esim. kumariinijohdosten ja hepariinin), trombosyyttien toimintaan vaikuttavien aineiden (esim. klopidogreelin, tiklopidiinin) ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) vaikutusta ja mahdollisesti lisäävän verenvuotoriskiä.

Asetyylisalisyylihapo saattaa voimistaa valproaatin ja fenytoiinin vaikutusta ja siten lisätä haittavaikutusten riskiä.

Metamitsoli saattaa heikentää asetyylisalisyylihapon (aspiriinin) verihiutaleiden aggregaatiota estävää vaikutusta, kun näitä lääkeaineita otetaan samanaikaisesti. Siksi tätä yhdistelmää on käytettävä varoen potilailla, jotka ottavat pieniannoksista aspiriinia sydämen suojaukseen.

Asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden, kortikosteroidien tai alkoholin pitkäaikaiskäytön kanssa saattaa myös lisätä maha-suolikanavan haittavaikutuksia. Dipyridamolin lisääminen asetyylisalisyylihappohoitoon ei lisää verenvuototapahtumien ilmaantuvuutta. Kun dipyridamolia annettiin samanaikaisesti varfariinin kanssa, verenvuodon esiintyvyys ja vaikeusaste eivät olleet suurempia kuin varfariinia yksinään käytettäessä.

Dipyridamoli suurentaa adenosiinipitoisuutta plasmassa ja lisää sen sydän- ja verisuonivaikutuksia. Adosiniannoksen säätämistä on siksi harkittava, jos dipyridamolin käyttöä ei voi välttää.

Dipyridamoli saattaa lisätä verenpainetta alentavien lääkkeiden hypotensiivista vaikutusta ja kumota kolinesteraasin estäjien antikolinesteraasivaikutuksen ja siten mahdollisesti pahentaa myasthenia gravista.

Asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö saattaa lisätä verensokeria alentavien lääkeaineiden vaikutusta ja metotreksaatin toksisuutta. Metotreksaatin samanaikainen käyttö annoksina > 15 mg/viikko on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Pienempiä annoksia käytettäessä verenkuvasta on tutkittava viikoittain ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Tehostettua seuranta suositellaan, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, samoin kuin iäkkäillä.

Asetyylisalisyylihapo saattaa vähentää spironolaktonin natriureettista vaikutusta ja estää urikosuuristen lääkeaineiden (esim. probenesidin, sulfipyraatsonin) vaikutusta.

Siitä on kokeellista näyttöä, että ibuprofeeni häiritsee asetyylisalisyylihapon trombosyyttien syklo-oksigenaasia estävää vaikutusta. Tämä yhteisvaikutus saattaa vähentää asetyylisalisyylihapon hyödyllisiä sydän- ja verisuonivaikutuksia, mutta näyttö tästä ei ole varmaa. Koska tulehduskipulääkkeiden ja asetyylisalisyylihapon samanaikaisen käytön tiedetään lisäävän ruoansulatuselimistön toksisuutta, tätä yhdistelmää on vältettävä aina, kun se on mahdollista. Kun tällaisen yhdistelmän käyttö on tarpeen, ruoansulatuselimistön ja sydän- ja verisuonitautien riskin tasapaino on huomioitava.

Orisantinia ei saa ottaa samaan aikaan alkoholijuomien kanssa, koska alkoholi saattaa nopeuttaa dipyridamolin vapautumisnopeutta säädellysti vapauttavista kapseleista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin mukaan lukien asetyylisalisyylihapon (aspiriini) käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi altistaa:

- sikiön
 - o sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
 - o munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen
- verihiutaleiden toiminnan estymiselle
 - o sekä äidin ja vastasyntyneen raskauden lopussa

- mahdollisesti vuotoajan pidentymiselle (aggregaatiota estävä vaikutus, joka voi ilmetä aivan pienilläkin annoksilla)
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Nämä vaikutukset häviävät hoidon lopettamisen jälkeen.

Asetyyლისალიssyylihapon käyttö 5 päivän sisällä ennen laskettua aikaa lisää äidin ja sikiön/vastasyntyneen verenvuototaipumusta.

Orisantin-hoitoa ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Dipyridamoli ja salisylaattit erittyvät rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvien haittavaikutuksien mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Tämän vuoksi päätös imetyksen lopettamisesta tai Orisantin-lääkityksen keskeyttämisestä on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyöty lapselle ja hoidon hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Tällä lääkeyhdistelmällä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia eikä peri-postnataalikauden kattavia tutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Orisantin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Dipyridamoli/asetyyლისალიssyyli-valmisteen haittavaikutuksia selvitettiin kahdessa suuressa tutkimuksessa (ESPS-2, PRoFESS), joihin osallistui yhteensä 26 934 potilasta, joista 11 831 sai dipyridamolin ja asetyyლისალიssyylihapon yhdistelmää. Haittavaikutuksiksi on sisällytetty myös spontaaniraportoinnista ne tapahtumat, jotka saatujen tietojen ja näytön perusteella voitiin luokitella haittavaikutuksiksi.

Koodijärjestelmän rakenteen vuoksi verenvuototapahtumat on jaettu useaan elinjärjestelmäluokkaan; verenvuodot on siksi kuvattu yhteenvetona taulukossa 1.

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

	ESPS-2		PRoFESS
	Dipyridamoli / asetyyლისალიssyylihapo	Lumelääke	Dipyridamoli / asetyyლისალიssyylihapo
Hoidetut potilaat (N (%))	1 650 (100)	1 649 (100)	10 055 (100)
Keskimääräinen altistus (vuosina)	1,4		1,9
Mikä tahansa verenvuoto (%)	8,7	4,5	5,3
Merkittävä	1,6	0,4	3,3

verenvuoto (%)			
Kallonsisäinen verenvuoto (%)	0,6	0,4	1,2*
Maha-suolikanavan verenvuoto (%)	4,3	2,6	1,9
* PRoFESS: kallonsisäinen verenvuoto (1,0 %) ja silmänsisäinen verenvuoto (0,2 %)			

Dipyridamolin/asetyyliisalisyylihapon hättävääikutukset elinjärjestelmittäin:

Yleisyys: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riittä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia		Trombosytopenia (vähentynyt trombosyyttimäärä) Piilevästä maha-suolikanavan verenvuodosta johtuva raudanpuutos-anemia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysreaktiot: Ihottuma Urtikaria Vaikea bronkospasmi Angioedeema			
Hermosto	Päänsärky Heitehuimaus	Kallonsisäinen verenvuoto Migreenin kaltainen päänsärky			
Silmät			Silmän verenvuoto (silmänsisäinen verenvuoto)		
Sydän		Sepelvaltimotaudin oireiden paheneminen (sepelvaltimotauti) Synkopee	Takykardia		
Verisuonisto			Hypotensio Kuumat aallot		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto			

Ruuan- sulatus- elimistö	Ruoansulatus- elimistön häiriöt (vaivat keski- ylävatsassa) Ripuli Pahoinvointi Vatsakipu	Oksentelu Ruoansulatus- elimistön verenvuoto (vaikea-asteinen)	Maha- ja pohjukaissuoli- haava	Erosiivinen gastriitti	
Iho ja ihonalainen kudos					Ihon verenvuoto: Ruhjevamma Mustelmat Hematooma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky			
Tutkimukset					Pidentynyt verenvuotoaika
Vammat ja myrkytykset					Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto Leikkaukseen liittyvä verenvuoto

Dipyridamolin ja asetyyლისისყილიჰაპონ yhdistelmän käytössä raportoitujen haittavaikutusten lisäksi seuraavassa luetellaan haittavaikutuksia, joita on havaittu yksittäin dipyridamolia tai asetyyლისისყილიჰაპონia käytettäessä. Näitä haittavaikutuksia ei ole kuitenkaan vielä havaittu dipyridamolin ja asetyyლისისყილიჰაპონ yhdistelmää käytettäessä.

Dipyridamoli:

Dipyridamolia yksinään käytettäessä on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Dipyridamolia on osoitettu esiintyvän sappikivissä (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Asetyyლისისყილიჰაპონი:

Asetyyლისისყილიჰაპონia yksinään käytettäessä on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Veri ja imukudos

Yleistynyt suonensisäinen hyytyminen, koagulopatia

Immuunijärjestelmä

Anafylaktiset reaktiot (etenkin astmapotilailla)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hypoglykemia (lapsilla), hyperglykemia, jano, elimistön kuivuminen, hyperkalemia, metabolinen asidoosi, respiratorinen alkaloosi

Psyykkiset häiriöt

Sekavuustila

Hermosto

Kiihtyneisyys, aivoedeema, letargia, kouristukset

Kuulo ja tasapainoelin

Tinnitus, kuurous

Sydän

Sydämen rytmihäiriöt

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hengenahdistus, ikenien verenvuoto, kurkunpään turvotus, hyperventilaatio, keuhkoedeema, takypnea

Ruoansulatuselimistö

Mahahaavan puhkeaminen, pohjukaissuolihaavan puhkeaminen, meleena, verioksennus, haimatulehdus

Maksa ja sappi

Hepatiitti, Reyen oireyhtymä

Iho ja ihonalainen kudος

Monimuotoinen punavihoittuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Rabdomyolyyysi

Munuaiset ja virtsatiet

Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen munuaistulehdus, munuaisnystykuolio, proteinuria

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

Pitkittynyt raskaus, pitkittynyt synnytys, vastasyntyneen vauvan pieni koko, kuolleena syntyminen, raskaudenaikainen verenvuoto, synnytyksen jälkeinen verenvuoto

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Kuume, hypotermia

Tutkimukset

Epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa, lisääntynyt veren virtsahappopitoisuus (voi aiheuttaa kihtikohtauksia), pitkittynyt protrombiiniaika

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Dipyridamolin ja asetyyliisalisyylihapon annossuhteen vuoksi dipyridamolilyliannoksen oireet ja löydökset ovat todennäköisesti vallitsevia yliannostuksen yhteydessä.

Dipyridamolin yliannostustapauksia on havaittu vähän, joten siitä on vähän kokemusta.

Odotettavissa olevia oireita ovat mm. lämmön tunne, punastelu, hikoilu, sydämen sykkeen kiihtyminen, levottomuus, heikotuksen tunne, huimaus ja rintakivut. Verenpaineen laskua ja takykardiaa voidaan havaita.

Salisylaattimyrkytys liittyy tavallisesti pitoisuuksiin > 350 mg/l (2,5 mmol/l) plasmassa. Useimmat aikuisten kuolemantapaukset esiintyivät pitoisuuksilla > 700 mg/l (5,1 mmol/l). Kerta-annoksen ollessa alle 100 mg/kg vakava myrkytys on epätodennäköinen.

Salisylaattiyliannoksen yleisiä oireita ovat oksentelu, nestehukka, tinnitus, kierto huimaus (vertigo), kuurous, hikoilu, lämpimät raajat, joissa hakkaava pulssi, tihtentynyt hengitystaajuus ja hyperventilaatio. Useimmissa tapauksissa esiintyy myös jonkinasteisia happo-emästasapainon häiriöitä.

Sekamuotoinen respiratorinen alkaloosi ja metabolinen asidoosi, johon liittyy normaali tai korkea valtimoveren pH (normaali tai pienentynyt vetyionipitoisuus), on tavallinen aikuisilla ja yli 4-vuotiailla lapsilla. Neljävuotiailla ja nuoremmilla lapsilla dominoiva metabolinen asidoosi ja siihen liittyvä matala valtimoveren pH (kohonnut vetyionipitoisuus) on yleinen. Asidoosi saattaa lisätä salisylaatin siirtymistä veri-aivoesteen läpi.

Salisylaattimyrkytyksen melko harvinaisia oireita ovat veren oksentaminen, korkea kuume, hypoglykemia, hypokalemia, trombosytopenia, suurentunut INR-/PTR-arvo, suonensisäinen hyytyminen, munuaisten toimintahäiriö ja ei-sydänperäinen keuhkoedeema. Keskushermosto-oireet, kuten sekavuus, desorientaatio, kooma ja kouristukset, ovat harvinaisempia aikuisilla kuin lapsilla.

Heitehuimaus ja korvien soiminen voivat olla yliannoksen oireita etenkin iäkkäillä potilailla.

Hoito

Ksantiinjohdokset (esim. aminofylliini) voivat kumota dipyridamoliyliannoksen hemodynaamiset vaikutukset. Koska dipyridamoli jakautuu laajasti kudoksiin ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta, tehostetut toimenpiteet sen poistamiseksi elimistöstä eivät todennäköisesti ole tehokkaita.

Salisylaattimyrkytyksen yhteydessä aikuisille, jotka tulevat hoitoon tunnin kuluessa annoksen > 250 mg/kg ottamisesta, on annettava lääkettä. Plasman salisylaattipitoisuus on mitattava, mutta myrkytyksen vaikeusastetta ei voi määrittää yksinomaan tämän perusteella, vaan myös kliiniset ja biokemialliset oireet on otettava huomioon. Virtsan muuttaminen emäksiseksi antamalla 1,26-prosenttista natriumbikarbonaattia tehostaa eliminaatiota. Virtsan pH-arvoa on seurattava. Metabolinen asidoosi korjataan antamalla laskimoon 8,4-prosenttista natriumbikarbonaattia (seerumin kaliumipitoisuus on ensin tarkistettava). Pakotettua diureesia ei saa käyttää, koska se ei tehosta salisylaatin poistumista elimistöstä ja saattaa aiheuttaa keuhkoedeemaa.

Vaikea-asteisen myrkytyksen hoitoon suositellaan hemodialyysiä ja sitä on harkittava, jos potilaan plasman salisylaattipitoisuus on > 700 mg/l (5,1 mmol/l) tai pitoisuus on pienempi ja siihen liittyy vaikea-asteisia kliinisiä tai metabolisia oireita. Alle 10-vuotiaiden ja yli 70-vuotiaiden salisylaattitoksisuusriski on suurentunut ja he saattavat tarvita dialyysihoitoa jo varhaisemmassa vaiheessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: B01AC30.

Vaikutusmekanismi

Asetyyylisalisyylihapon ja dipyridamolin yhdistelmän antitromboottinen vaikutus perustuu niiden erilaisiin biokemiallisiin mekanismeihin. Asetyyylisalisyylihapo inaktivoi kumoutumattomasti verihiutaleiden syklo-oksigenaasientsyymin ja estää siten tromboksaani A₂:n muodostumisen. Tromboksaani A₂ on voimakas trombosyyttiaggregaation ja vasokonstriktion indusoija.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dipyridamoli estää adenosiinin pääsyä erytrosyytteihin, verihiutaleisiin ja endoteelisoluihin *in vitro* ja *in vivo*. Eston voimakkuus on enintään noin 80 % ja se on terapeuttisilla pitoisuuksilla (0,5–2 mikrog/ml) annosriippuvaista. Tämän seurauksena adenosiinipitoisuus suurenee paikallisesti, mikä vaikuttaa verihiutaleen A₂-reseptoriin ja stimuloi verihiutaleen adenylaattisyklaasia ja suurentaa siten verihiutaleen cAMP-pitoisuuksia.

Tämän seurauksena trombosyyttiaggregaatio estyy vasteena erilaisiin ärsykkeisiin, joita ovat mm. trombosyyttiä aktivoiva tekijä (platelet activating factor, PAF), kollageeni ja adenosiinidifosfaatti (ADP). Vähentynyt trombosyyttiaggregaatio pienentää trombosyyttikulutusta kohti normaalia. Adenosiinilla on lisäksi verisuonia laajentava vaikutus, joka on yksi niistä mekanismeista, joilla dipyridamoli laajentaa verisuonia.

Dipyridamolin on osoitettu vähentävän aivohalvauspotilailla protromboottisten pintaproteiinien (PAR-1: trombiinireseptori) tiheyttä verihiutaleissa sekä vähentävän C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja von Willenbrand -tekijän (vWF) pitoisuuksia. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että dipyridamoli estää selektiivisesti verihiutaleiden ja monosyyttien yhteisvaikutuksesta syntyviä tulehdusta aiheuttavia sytokiinejä (MCP-1 ja MMP-9). Dipyridamoli estää eri kudoksissa fosfodiesteraasia (PDE).

Vaikka cAMP-PDE:n estyminen on vähäistä, dipyridamoli estää terapeuttisina pitoisuuksina cGMP-PDE:tä ja lisää siten EDRF:n (endoteeliperäinen relaksoiva tekijä, joka on tunnistettu nitriittioksidiksi) aiheuttamaa cGMP:n määrän lisääntymistä.

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

Dipyridamoli stimuloi lisäksi endoteelin prostasykliinin biosynteesiä ja vapautumista ja vähentää subendotelialisten rakenteiden trombogeenisuutta lisäämällä suojaavan välittäjäaineen 13-HODE (13-hydroksioktadekadienihappo) pitoisuutta.

Asetyyylisalisyylihapo estää vain verihiutaleiden aggregaatiota, mutta dipyridamoli estää lisäksi verihiutaleiden aktivaatiota ja adheesiota. Näiden lääkkeiden käytöstä yhdistelmänä voidaan siten odottaa lisähyötyä.

Kliiniset lääketutkimukset:

Dipyridamolia/asetyyylisalisyylihappoa (ASA) tutkittiin 2 vuotta kestäneessä lumekontrolloidussa kaksoisokkotutkimuksessa (European Stroke Prevention Study 2, ESPS2), jossa 6 602 potilaalla oli ollut iskeeminen aivohalvaus tai TIA-kohtaus kolmen kuukauden kuluessa ennen tutkimukseen tuloa. Potilaat satunnaistettiin yhteen neljästä hoitoryhmästä: ASA/pitkävaikutteinen dipyridamoli 25 mg/200 mg, pitkävaikutteinen dipyridamoli (ER-DP) 200 mg yksinään, ASA 25 mg yksinään tai lumelääke. Potilaat saivat yhden kapselin kaksi kertaa vuorokaudessa (aamuisin ja iltaisin). Tehon arviot sisälsivät aivohalvauksen (kuolemaan johtaneen tai johtamattoman) ja kuoleman (mistä tahansa syystä) analyysit, jotka vahvisti sokkoutettu sairastuvuutta ja kuolleisuutta arvioinut ryhmä. ESPS2-tutkimuksessa dipyridamoli/asetyyylisalisyylihapo vähensi aivohalvausriskiä 22,1 % verrattuna ASA:an 50 mg/vrk yksinään (p = 0,008) ja vähensi aivohalvausriskiä 24,4 % verrattuna pitkävaikutteiseen dipyridamoliin

400 mg/vrk yksinään ($p = 0,002$). Dipyridamoli/asetyylisalisyylihapo pienensi aivohalvausriskiä 36,8 % verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,001$).

ESPS2-tutkimuksen tuloksia tukee European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT). ESPRIT-tutkimuksessa [112] tutkittiin dipyridamolin 400 mg/vrk (83 % potilaista sai dipyridamolia säädellysti vapauttavana valmisteena) ja ASA:n 30–325 mg/vrk käyttöä yhdistelmänä. Tutkimuksessa yhteensä 2 739 potilasta, joilla oli valtimoperäinen iskeeminen aivohalvaus, otettiin mukaan pelkkää ASA:aa ($n = 1\ 376$) ja ASA:n ja dipyridamolin yhdistelmää ($n = 1\ 363$) saaneisiin ryhmiin. Ensisijainen päätetapahtuma oli verisuoniperäisen kuoleman, kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen, kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin tai vakavan verenvuotokomplikaation yhdistelmä. ASA:n ja dipyridamolin yhdistelmää saaneiden potilaiden ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riski pieneni 20 % ($p < 0,05$) verrattuna pelkkää ASA:aa saaneeseen ryhmään (12,7 % vs. 15,7 %; riskisuhde 0,80, 95 %:n luottamusväli 0,66–0,98).

Kansainvälinen PROfESS (PREvention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) -tutkimus oli satunnaistettu, kaksinkertaisesti kaksoissokkoutettu (double-blind, double-dummy), aktiivisella aineella ja lumeella kontrolloitu, rinnakkaisryhmillä toteutettu 2x2-faktoritutkimus, jossa verrattiin dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää klopidogreeliin ja telmisartaaniin sekä kaltaistettuun lumelääkkeeseen aivohalvauksen estämisessä potilailla, joilla oli aiemmin ollut iskeeminen, ei-sydänemboliaperäinen aivohalvaus. Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 20 332 potilasta saamaan dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää ($n = 10\ 181$) tai klopidogreeliä ($n = 10\ 151$). Molempia lääkkeitä annettiin yhdessä normaalin lääkityksen kanssa. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika minkä tahansa tyyppisen aivohalvauksen ensimmäiseen uusiutumiseen.

Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samankaltainen kummassakin hoitoryhmässä (9,0 % dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmällä vs. 8,8 % klopirogreelillä; riskisuhde 1,01, 95 %:n luottamusväli 0,92–1,11). Dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää ja klopidogreeliä saaneiden ryhmien välillä ei havaittu merkitsevää eroa useiden muiden ennalta määriteltyjen keskeisten päätetapahtumien osalta, joita olivat mm. aivohalvauksen uusiutumisen, sydäninfarktin ja verisuoniperäisen kuoleman yhdistelmä (13,1 % kummassakin hoitoryhmässä; riskisuhde 0,99, 95 %:n luottamusväli 0,92–1,07) ja aivohalvauksen uusiutumisen ja voimakkaan verenvuodon yhdistelmä (11,7 % dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää saaneilla vs. 11,4 % klopidogreeliä saaneilla; riskisuhde 1,03, 95 %:n luottamusväli 0,95–1,11). Toiminnallista neurologista hoitotulosta arvioitiin 3 kuukautta aivohalvauksen uusiutumisen jälkeen Modified Rankin Scale (MRS) -asteikolla eikä dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmän ja klopidogreelin välillä havaittu MRS-jakaumassa merkitsevää eroa ($p = 0,3073$ Cochran-Armitage-lineaarisuustrenditestillä).

Useammalla ASA+ER-DP-hoitoon (4,1 %) kuin klopidogreelihoitoon (3,6 %) satunnaistetulla potilaalla esiintyi voimakas verenvuototapahtuma (riskisuhde = 1,15; 95 %:n luottamusväli 1,00; 1,32; $p = 0,0571$). Hoitoryhmien välinen ero johtui lähinnä henkeä uhkaamattomien voimakkaiden verenvuotojen suuremmasta ilmaantuvuudesta ASA+ER-DP-ryhmässä (2,9 %) kuin klopidogreeliryhmässä (2,5 %), kun taas hengenvaarallisten verenvuototapahtumien ilmaantuvuus oli samankaltainen kummassakin ryhmässä (128 potilasta vs. 116 potilasta). Kallonsisäisten verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli suurempi ASA+ER-DP-ryhmässä (1,4 %) kuin klopidogreeliryhmässä (1,0 %), jolloin riskisuhde oli 1,42 (95 %:n luottamusväli 1,11, 1,83) ja p-arvo oli 0,0062. Hoitoryhmien välinen ero johtui lähinnä hemorragisten aivohalvausten suuremmasta ilmaantuvuudesta ASA+ER-DP-ryhmässä (0,9 % vs. klopidogreeliryhmässä 0,5 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Dipyridamolin pitkävaikutteisten pellettien ja asetyylisalisyylihapon välillä ei esiinny mainittavia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Orisantin-valmisteeseen farmakokineetiikka kuvastaa siksi erillisten lääkeaineiden farmakokineetiikkaa.

Dipyridamoli

(Suurin osa farmakokineettisistä tiedoista viittaa terveisiin vapaaehtoisin koehenkilöihin).

Dipyridamolin kinetiikka on annoslineaarinen koko terapeuttisella annosalueella.

Dipyridamolia sisältävät säädellysti vapauttavat kapselit kehitettiin pitkäaikaiskäyttöön pellettien kehittämisen myötä. Dipyridamolin pH-riippuvainen liukoisuus, joka estää sen hajoamisen ruoansulatuselimistön alemmissa osissa (missä pitkäkestoisesti lääkeainetta vapauttavan valmisteen on edelleen vapautettava aktiivista ainetta), ratkaistiin yhdistämällä valmisteeseen viinihappo. Pitkävaikutteisuus saavutettiin diffuusiokalvolla, joka ruiskutetaan pellettien päälle.

Vakaassa tilassa tehdyt eri kinetiikkatutkimukset osoittivat, että kaikki säädellysti vapauttavan valmisteen farmakokineettisiä ominaisuuksia kuvaavat farmakokineettiset parametrit ovat joko ekvivalentteja tai hieman parempia kaksi kertaa vuorokaudessa otettavissa säädellysti dipyridamolia vapauttavissa kapseleissa verrattuna dipyridamolitabletteihin, joita otetaan kolme/neljä kertaa vuorokaudessa. Hyötyosuus on hieman suurempi, huippupitoisuudet ovat samankaltaiset, alimmat pitoisuudet ovat huomattavasti suuremmat ja huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen vaihtelu on vähäisempää.

Imeytyminen

Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 70 %. Koska ensikierron metaboliassa elimistöstä poistuu noin kolmasosa annetusta annoksesta, asetyylisalisylihappoa sisältävän säädellysti vapauttavan kapselinantamisen jälkeen dipyridamolin voidaan odottaa imeytyvän lähes täysin.

Dipyridamolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–3 tunnin kuluessa asetyylisalisylihapon 400 mg:n vuorokausiannoksen (200 mg kaksi kertaa päivässä annettuna) annon jälkeen. Ruoka ei vaikuta oleellisesti asetyylisalisylihappoa sisältävien säädellysti vapauttavien kapseleiden sisältämän dipyridamolin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Koska dipyridamoli on erittäin lipofiilinen, log P 3,92 (n-oktanol/0.1n, NaOH), se jakautuu useisiin elimiin.

Dipyridamoli jakautuu eläimillä lähinnä maksaan, ja seuraavaksi keuhkoihin, munuaisiin, pernaan ja sydämeen. Vaikka dipyridamolin ensisijaista jakautumista ihmisellä ei ole tutkittu, dipyridamolia on raportoitu laajasti esiintyneen suun kautta tapahtuneen annon jälkeen lähinnä ihmisen maksassa, munuaisissa ja sydämessä.

Näennäinen jakautumistilavuus keskustilassa (V_c) on noin 5 l (samankaltainen kuin plasman tilavuus). Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on noin 100 l, mikä kuvastaa jakautumista eri tiloihin.

Lääke ei läpäise veri-aivoestettä merkittävässä määrin.

Dipyridamolista sitoutuu proteiineihin noin 97–99 %. Se sitoutuu pääasiassa alfa-1-happamaan glykoproteiiniin ja albumiiniin.

Kun lääkeaineen soluunoton aktiivinen kuljettaja ihmisen istukassa, BCPR, on läsnä, dipyridamoli saattaa siirtyä sikiöön.

Biotransformaatio

Dipyridamoli metaboloituu maksassa. Dipyridamoli metaboloituu pääasiassa konjugoitumalla glukuronihapon kanssa, jolloin muodostuu lähinnä monoglukuronidia ja vain pieniä määriä diglukuronidia.

Plasmassa noin 80 % kokonaismäärästä on kanta-ainetta ja 20 % kokonaismäärästä on monoglukuronidina. Dipyridamolin glukuronidien farmakodynaaminen aktiivisuus on huomattavasti heikompi dipyridamoliin verrattuna.

Eliminaatio

Suun kautta tapahtuvan annon yhteydessä vallitseva puoliintumisaika on noin 40 minuuttia samoin kuin laskimoon tapahtuvan annon yhteydessä.

Kanta-aineen erittyminen munuaisten kautta on hyvin vähäistä (< 0,5 %). Virtsaan erittyy vähän (5 %) glukuronidimetaboliittia. Metaboliitit erittyvät pääasiassa (noin 95 %) sapen kautta ulosteeseen, ja enterohepaattisesta uudelleenkierrosta on jonkin verran näyttöä.

Kokonaispuhdistuma on noin 250 ml/min ja valmisteen keskiviipymä elimistössä on keskimäärin noin 11 tuntia (mikä muodostuu sisäisestä keskiviipymästä noin 6,4 h ja keskimääräisestä imeytymisajasta 4,6 h).

Samoin kuin laskimoon annettaessa eliminaation terminaalisen puoliintumisajan on havaittu pidentyvän noin 13 tuntiin.

Tämän terminaalisen eliminaation vaiheen merkitys on suhteellisen vähäinen, koska se muodostaa pienen osan kokonais-AUC-arvosta, minkä osoittaa se, että vakaa tila saavutetaan 2 vuorokaudessa otettaessa säädellysti vapauttavia kapseleita kaksi kertaa vuorokaudessa. Lääkeaine ei kumuloidu merkittävästi elimistöön toistuvassa annossa.

Kinetiikka iäkkäillä

Dipyridamolipitoisuudet iäkkäiden tutkimuspotilaiden (> 65-vuotiaiden) plasmassa (AUC-arvon perusteella) olivat noin 50 % suuremmat tabletteja käytettäessä ja noin 30 % suuremmat otettaessa dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää sisältäviä säädellysti vapauttavia kapseleita kuin nuoremmilla (< 55-vuotiailla) tutkimuspotilailla. Tämä ero johtuu pääasiassa vähentyneestä puhdistumasta; imeytyminen vaikuttaa olevan samankaltaista.

ESPS2-tutkimuksessa havaittiin plasman pitoisuuksien suurentuneen iäkkäillä potilailla samalla tavoin säädellysti dipyridamolia vapauttavia kapseleita ja dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää käytettäessä.

Kinetiikka munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Koska munuaispuhdistuma on hyvin vähäistä (5 %), farmakokinetiikan ei odoteta muuttuvan munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. ESPS2-tutkimuksessa ei havaittu dipyridamolin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetikassa muutoksia, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma oli noin 15 ml/min - > 100 ml/min, kun tiedot korjattiin iän mukaan.

Kinetiikka maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu muutoksia plasman dipyridamolipitoisuuksissa, mutta (farmakodynaamisesti matala-aktiivisten) glukuronidien havaittiin lisääntyneen. Dipyridamolin annosrajoitukset eivät siksi ole tarpeen, jos maksan toimintahäiriöstä ei ole kliinistä näyttöä.

Asetyylisalisyylihapo

Imeytyminen

Suun kautta otettu asetyylisalisyylihapo imeytyy nopeasti ja täydellisesti mahasta ja suolistosta. Noin 30 % asetyylisalisyylihapoannoksesta hydrolysoituu presysteemisesti salisyylihapoksi. Dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon (25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdistelmänä otetun asetyylisalisyylihapon 50 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30 minuutin kuluttua kunkin annoksen ottamisesta, ja asetyylisalisyylihapon vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa on noin

360 ng/ml. Salisyylihapon huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 60–90 minuutin kuluttua ja se on noin 1100 ng/ml. Ruoka ei vaikuta oleellisesti Orisantinin sisältämän asetyylisalisyylihapon farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Asetyylisalisyylihappo muuntuu nopeasti salisyalaatiksi, mutta on plasmassa vallitseva muoto ensimmäisen 20 minuutin ajan suun kautta tapahtuneen annon jälkeen.

Asetyylisalisyylihappopitoisuus pienenee plasmassa nopeasti, ja sen puoliintumisaika on noin 15 minuuttia. Sen pääasiallinen metaboliitti, salisyylihappo, sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Sitoutuminen on pitoisuudesta riippuvaista (nonlineaarista). Pienillä pitoisuuksilla (< 100 µg/ml) noin 90 % salisyylihaposta sitoutuu albumiiniin. Salisyalaatit jakautuvat laajasti kaikkiin kudoksiin ja elimistön nesteisiin, keskushermosto, rintamaito ja sikiön kudokset, mukaan lukien.

Biotransformaatio

Asetyylisalisyylihappo metaboloituu nopeasti epäspesifisten esteraasien välityksellä salisyylihapoksi. Salisyylihappo metaboloituu salisyyluurihapoksi, salisyylifenoliglukuronidiksi, salisyyliasyyliiglukuronidiksi ja vähemmässä määrin gentisiinihapoksi ja gentisuurihapoksi. Pääasiallisten metaboliittien, salisyyluurihapon ja salisyylifenoliglukuronidin, muodostuminen kyllästyy helposti ja noudattaa Michaelis-Mentenin kinetiikkaa; muut metaboliareitit ovat ensimmäisen asteen prosesseja.

Eliminaatio

Asetyylisalisyylihapon eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 15–20 minuuttia. Pääasiallisen metaboliitin, salisyylihapon, eliminaation puoliintumisaika on pienillä annoksilla (esim. 325 mg) 2–3 tuntia, joka saattaa pidentyä suuremmilla annoksilla 30 tuntiin nonlinearisen metabolian ja plasman proteiineihin sitoutumisen seurauksena.

Yli 90 % asetyylisalisyylihaposta erittyy munuaisten kautta metaboliitteina. Muuttumattomana aineena virtsaan erittyvä salisyylihappofraktio suurenee annoksen suurenemisen myötä ja kokonaissalisyalaatin munuaispuhdistuma suurenee samoin, kun virtsan pH nousee.

Kinetiikka munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Munuaisten toimintahäiriö: asetyylisalisyylihappoa on vältettävä, jos potilaalla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (glomerulusfiltraationopeus alle 10 ml/min). Plasman kokonaispitoisuuden ja salisyylihapon sitoutumattoman fraktion on raportoitu suurentuneen.

Kinetiikka maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Maksan vajaatoiminta: asetyylisalisyylihappoa on vältettävä, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta. Salisyylihapon sitoutumattoman fraktion on raportoitu suurentuneen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dipyridamolia ja asetyylisalisyylihappoa on tutkittu erikseen laajasti eläimälleissä eikä kliinisesti merkityksellisiä löydöksiä ole havaittu annoksilla, jotka vastaavat ihmisille annettavia terapeuttisia annoksia. Suurilla emolle toksisilla asetyylisalisyylihappoannoksilla rotilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin sikiötoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia. Näihin tutkimuksiin ei sisällynyt toksikokineettisiä arvioita.

Dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmällä suhteessa 1:4 tehdyssä tutkimuksessa todettiin additiivisia, mutta ei toksisuutta voimistavia vaikutuksia. Dipyridamolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää suhteessa 1:0,125 kerta-annostutkimuksessa saaneilla rotilla todettiin vastaavia tuloksia kuin valmisteita suhteessa 1:4 käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dipyridamolipelletit:

Viinihappo
Hypromelloosi
Akaasiakumi
Talkki
Povidoni
Metakryylihappo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2)
Hypromelloosiftalaatti
Dimetikoni 350
Triasetiini
Steariinihappo

Asetyyლისისყილიჰოტი:

Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosi, vedetön
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Steariinihappo

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi,
Titaanidioksidi (E 171)
Talkki
Kinoliinikeltainen alumiinilakka (E 104)
Soijalesitiini (E 322)
Ksantaanikumi (E 415)

Kapselin kuori:

Liivate
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216)
Uuskokkiini (E 124)
Patenttisininen V (E 131)
Kinoliinikeltainen (E 104)
Paraoranssi (E 110)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta

Avattu pakkaus: Hävitä 30 päivän kuluttua purkin ensimmäisestä avaamisesta jäljellä olevat kapselit.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valkoinen HDPE-purkki, jossa turvasuljin ja joka sisältää molekyyliseulasta valmistetun kuivausaineen.

Pakkauskoot 30, 30 (näytepakkaus), 50, 60 (2 x 30) ja 100 (2 x 50) kapselia.

Valkoinen HDPE-purkki, jossa turvasuljin ja kuivausaineena piidioksidigeelityynypussi.

Pakkauskoot 50, 60 ja 100 (2 x 50) kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29885

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.10.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.1.2019