

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт

AGGRENOX® 200/25 mg
капсули с изменено освобождаване

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 16-11532/05.10.05	
681/13.09.05	<i>Миле</i>

2. Качествен и количествен състав

Една капсула с изменено освобождаване съдържа:
2,6-bis(diethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)-pyrimidine
(= dipyridamole) 200 mg
acetylsalicylic acid 25 mg

3. Лекарствена форма

Капсули с изменено освобождаване за перорално приложение.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Aggrenox е показан за намаляване на риска от мозъчен инсулт при пациенти, които са прекарвали преходна мозъчна исхемия или имат прекаран исхемичен инсулт, дължащ се на тромбоза.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната доза е 1 капсула два пъти дневно, обикновено 1 сутрин и 1 вечер, с или без храна.

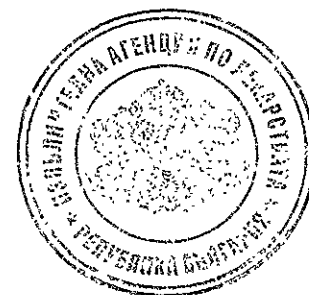
Капсулата трябва да бъде приета цяла без да се сдъвква, с чаша вода.

Aggrenox не се препоръчва за деца.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към някои от съставките на лекарствения продукт или към салицилати.
- Пациенти с активна стомашна или дуоденална язва или заболявания, придружени от кървене.
- Бременност в третото тримесечие.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба



Едно от свойствата на dipyridamole е неговото действие като вазодилататор. Трябва да бъде използван внимателно при пациенти с тежко коронарно заболяване, включително нестабилна ангина и наскоро прекаран инфаркт на миокарда, обструкция в изхода на лява камера или хемодинамична нестабилност (например декомпенсирана сърдечна недостатъчност).

Клиничният опит показва, че при пациенти, лекувани перорално с dipyridamole, при които, също така, се налага провеждането на фармакологичен стрес тест с интравенозен dipyridamole, трябва да се преустанови приема на лекарствените продукти, съдържащи перорален dipyridamole 24 часа преди провеждането на стрес теста. Неспазването на тези препоръки може да доведе до понижаване на чувствителността на теста.

При пациенти с миастения гравис, след промени в дозата на dipyridamole, може да се наложи промяна в терапията (виж Лекарствени и други взаимодействия).

Съобщават се малък брой случаи, при които се доказва, че неконюгиран dipyridamole се включва в различна степен в жлъчните камъни (до 70% от чистото тегло на камъка). Всички тези пациенти са в напреднала възраст, имат доказан асцендиращ холангит и са лекувани години наред с перорален dipyridamole. Няма доказателства, че dipyridamole е причина за образуването на жлъчните камъни при тези пациенти. Възможно е бактериална деглюкуронидация на конюгирания dipyridamole в жлъчката да е механизмът, отговорен за наличието на dipyridamole в жлъчните камъни.

Поради наличието на ацетилсалицилова киселина в състава, Aggrenox трябва да бъде използван внимателно при пациенти с астма, алергичен ринит, назални полипи, хронични или повтарящи се стомашни или дуоденални оплаквания, увредена бъбречна или чернодробна функция или дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа.

Препоръчва се внимателно приложение при пациенти със свръхчувствителност към нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства.

Дозата на ацетилсалицилова киселина в Aggrenox не е проучвана за вторична профилактика на инфаркт на миокарда.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Когато dipyridamole се прилага в комбинация с ацетилсалицилова киселина или warfarin, трябва да се съблюдават предпазните мерки, предупрежденията и информацията за поносимост на отделните лекарствени вещества. Ацетилсалициловата киселина, когато е приложена едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства или кортикостероиди може да засили ефекта на антикоагулантите (например кумариновите деривати и хепарин) и да увеличи риска от гастроинтестинални странични действия. Прибавянето на dipyridamole към ацетилсалицилова киселина не засилва честотата на кръвене.

Dipyridamole повишава плазмените нива и кардиоваскуларното действие на adenosine. Това налага регулиране на дозата на adenosine.

Когато dipyridamole е приложен едновременно с warfarin, кръвенето не е с по-голяма честота и сила от това, което се наблюдава, когато warfarin е приложен самостоятелно.



Dipyridamole може да засили хипотензивния ефект на лекарства, понижаващи кръвното налягане и може да противодейства на холинестеразните инхибитори, което може да влоши миастения гравис.

Ефектът на хипогликемичните лекарствени продукти и токсичността на methotrexate могат да бъдат повишени при едновременно приложение с ацетилсалицилова киселина.

Ацетилсалициловата киселина може да понижи натриуретичния ефект на spironolactone и да инхибира действието на урикозуричните продукти (например probenecid, sulphinpyrazone).

При пациенти с повишен сърдечно-съдов риск едновременното прилагане на aspirin с ibuprofen или paracetamol (но без да е доказано и за други нестероидни противовъзпалителни средства) може да намали протективните сърдечно-съдови ефекти на aspirin.

4.6. Бременност и кърмене

Няма задоволителни данни за безопасността от прилагане на ниски дози dipyridamole и ацетилсалицилова киселина в периода на бременност при хора. Предклиничните проучвания показват липса на риск.

Dipyridamole и салицилатите се екскретират в майчиното мляко.

Aggrenox трябва да бъде прилаган в периода на ранна бременност или кърмене, само когато е оценено от лекар съотношението полза/риск и е налице ясна необходимост. Aggrenox е противопоказан през третото тримесечие от бременността.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

След приложение на ацетилсалицилова киселина и на dipyridamole се съобщават реакции на свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, тежък бронхоспазъм и ангиоедем. Много рядко може да се наблюдава намаляване броя на тромбоцитите (тромбоцитопения) след прилагане на ацетилсалицилова киселина и в изолирани случаи при съвместно лечение с dipyridamole.

При терапевтични дози dipyridamole нежеланите лекарствени реакции обикновено са леки и преходни. При лечение с dipyridamole са наблюдавани повръщане, диария и симптоми като замаяване, гадене, главоболие и миалгия. При продължителна употреба на dipyridamole тези ефекти в повечето случаи изчезват.

В резултат на вазодилаторните си свойства, dipyridamole може да предизвика хипотензия, горещи вълни и тахикардия. При коронарни сърдечни заболявания е наблюдавано влошаване на симптомите.

Доказано е, че dipyridamole се включва в жлъчните камъни (виж Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).



Ацетилсалициловата киселина довежда до увеличаване на времето на кървене и в много редки случаи след приложение на dipyridamole е наблюдавано повишено кървене по време или след хирургични интервенции.

Ацетилсалициловата киселина може да предизвика епигастрален дистрес, гадене, повръщане, гастро и дуоденални язви и ерозивен гастрит, който може да доведе до сериозно гастроинтестинално кървене.

Когато ацетилсалициловата киселина е приемана продължително време, може да се развие желязодефицитна анемия, като резултат от окултно гастроинтестинално кървене.

4.9. Предозиране

Симптоми

Поради дозовото съотношение на dipyridamole и ацетилсалицилова киселина, в случай на предозиране е по-вероятно да преобладават признаците и симптомите, характерни при предозиране на dipyridamole.

Поради малкия брой наблюдения, опитът с предозиране на dipyridamole е ограничен. Могат да се очакват симптоми като чувство за топлина, зачервяване, изпотяване, умора, слабост, замаяност и ангинозни оплаквания. Може да се наблюдава спадане на кръвното налягане и тахикардия.

Симптомите на остро, но леко протичащо предозиране с ацетилсалицилова киселина са хипервентилация, бучене в ушите, гадене, повръщане, нарушение на зрението и слуха, замаяност и обърканост.

Особено при по-възрастни пациенти, замаяността и бученето в ушите могат да бъдат симптоми на предозиране.

Лечение

Препоръчва се симптоматично лечение. Трябва да се обсъди стомашна промивка.

Приложението на ксантинови деривати (например aminophylline) може да купири хемодинамичните действия на предозирания dipyridamole. Поради неговото широко разпределение в тъканите и преобладаващото му чернодробно елиминиране, dipyridamole вероятно не засилва процесите на излъчване.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Антитромботичното действие на комбинацията ацетилсалицилова киселина/dipyridamole се дължи на различните биохимични механизми, ангажирани в процеса.

Ацетилсалициловата киселина блокира ензима циклооксигеназа в тромбоцитите. Така се предотвратява образуването на тромбоксан A₂, който е мощен индуктор на тромбоцитна агрегация и вазоконстрикция.

Dipyridamole инхибира всмукването на adenosine в еритроцитите, тромбоцитите и ендотелните клетки *in vitro* и *in vivo*. Инхибирането достига максимум 80% и в терапевтични концентрации е дозо-зависимо (0,5 – 2 mcg/ml). Като следствие на това локалната концентрация на adenosine се повишава, като действа на A₂



тромбоцитните рецептори. Това стимулира тромбоцитната аденилатциклаза, което от своя страна повишава нивата на cAMP в тромбоцитите.

В резултат се инхибира тромбоцитната агрегация, възникваща под въздействието на различни стимули като PAF, колаген и ADP.

Намалената тромбоцитна агрегация редуцира количеството на тромбоцитите до нормални нива. Аденозинът има и допълнителен вазодилатативен ефект. Това е един от механизмите, по който дипиридамола предизвиква вазодилатация.

Dipyridamole инхибира фосфодиестеразата (PAF) в различни тъкани. Докато инхибицията на cAMP-PAF е слаба, то в терапевтични нива се инхибира cGMP-PAF, което допълнително повишава количеството на cGMP, произвеждан от произхождащия от ендотела релаксиращ фактор (EDRF), идентифициран като NO.

Dipyridamole също така стимулира биосинтезата и освобождаването на простациклин от ендотела.

Dipyridamole редуцира тромбогенността на субендотелните структури чрез повишаване на концентрацията на протективния медиатор 13 – HOE (13-хидроксиоктадекадиенова киселина).

Докато ацетилсалициловата киселина инхибира само агрегацията на тромбоцитите, то в допълнение на това dipyridamole инхибира активацията и адхезията на тромбоцитите. По тази причина може да се очаква допълнителна полза от комбинирането на двата медикамента.

5.2. Фармакокинетични свойства

Между таблетките dipyridamole с удължено освобождаване и ацетилсалициловата киселина няма заслужаващи отбелязване фармакокинетични взаимодействия. По тази причина фармакокинетиката на Aggrenox отразява фармакокинетиката на отделните компоненти.

Dipyridamole

(Повечето данни за фармакокинетиката се отнасят до здрави доброволци.)

При всички дози, използвани в терапията с dipyridamole, има линейност на дозата. За дългосрочно лечение са създадени капсули с модифицирано освобождаване, изготвени като топчета, съдържащи dipyridamole. Разтворимостта (рН зависима) на dipyridamole, която предотвратява разтварянето в долната част на стомашночревния тракт, където препаратите с удължено освобождаване трябва да продължават да освобождават активната съставка, се преодолява чрез комбиниране с оцетна киселина. Забавянето се постига чрез дифузна мембрана, която се пръска върху топчетата.

Различни кинетични проучвания при стабилна плазмена концентрация (steady state) сочат, че всички фармакокинетични параметри, подходящи за характеризиране на фармакокинетичните свойства на препаратите с модифицирано освобождаване, са или еквивалентни или до известна степен по-усъвършенствани, ако капсулите dipyridamole с модифицирано освобождаване се приемат два пъти дневно, в сравнение с трикратен или четирикратен дневен прием. Бионаличността е малко



по-голяма, пиковите концентрации са сходни, крайните концентрации са значително по-високи, а пика на крайна флукуация е редуциран.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност е около 70%. При първия пасаж се излъчва приблизително 1/3 от приетата доза, което може да се приеме като близко до пълната абсорбция на dipyridamole след прием на капсулите с изменено освобождаване.

Пиковата плазмена концентрация dipyridamole след дневна доза от 400 mg Aggrenox (приеман два пъти дневно по 200 mg) се достига 2-3 часа след приема. Средните пикови концентрации при steady state условия са 1,98 mcg/ml (обхват 1,01 – 3,99 mcg/ml), а крайните концентрации са 0,53 mcg/ml (обхват 0,18 – 1,01 mcg/ml).

Храната не оказва въздействие върху фармакокинетиката на Aggrenox капсули с изменено освобождаване.

Разпределение

Поради високата си липофилност ($\log P = 9,2$ [n-octanol/0.1n, NaOH]) dipyridamole се разпределя в много органи. При животни dipyridamole се разпределя предимно в черния дроб, след това в белите дробове, бъбреците, слезката и сърцето.

Бързата фаза на разпределение наблюдавана при интравенозно приложение не може да бъде различена от тази при перорален прием.

Обемът на разпределение в централният компартмент (V_c) е около 5 l (сходен с обема на плазмата). При steady state той е около 100 l, което отразява разпределението в различни компартименти.

Медикаментът не преминава кръвно-мозъчната бариера в съществена степен.

Dipyridamole преминава плацентарната бариера в ниска степен. В кърмата на една жена е установена приблизително 1/17 от плазмената концентрация.

Dipyridamole се свързва с протеините в 97-99%. Той се свързва предимно с алфа 1-кисел гликопротеин и албумин.

Метаболизъм

Dipyridamole се метаболизира в черния дроб. Основният механизъм, чрез който се метаболизира dipyridamole, е конюгация с глюкуронова киселина до моноглюкурониди и в малки количества диглюкурониди. В плазмата около 80% от общото количество е под формата на основното вещество, а 20% - като моноглюкуронид. Фармакодинамичната активност на dipyridamole глюкуронидите е значително по-ниска от тази на dipyridamole.

Елиминиране

Доминатният полуживот при перорален прием е около 40 минути, който е равен на този при интравенозно приложение.

Бъбречната екскреция на основното вещество е пренебрежимо ниска (<0,5%).

Глюкуроновия метаболит се екскретира чрез урината в ниска степен (5%), метаболитите се екскретират предимно (около 95%) чрез жлъчния сок във фекалиите, като има някои данни за ентерохепатална рециркуляция.



Тоталният клирънс е приблизително 250 ml/min, а средното време на наличност е около 11 часа, което се дължи на вътрешно (intrinsic) MRT около 6,4 часа и средно време на абсорбция от 4,6 часа.

При интравенозно приложение се наблюдава пролонгиран полуживот на крайно елиминиране (приблизително 13 часа). Тази терминална фаза на елиминация има относително ниско значение, което се дължи на това, че представлява само малка част от общата площ под кривата, което се потвърждава от факта, че steady state се достига в рамките на два дни при двукратен дневен прием на капсули с модифицирано освобождаване.

При повтарящи се дози не се наблюдава значима акумулация на медикамента.

Кинетика при хора в напреднала възраст

Плазмените концентрации на dipyridamole (дефинирани като площ под кривата) при хора в напреднала възраст (>65 години) е около 50% по-висока при лечение с таблетки и около 30% по-висока при прием на Aggrenox капсули с модифицирано освобождаване отколкото при млади (<55 години) пациенти [60]. Разликата се дължи предимно на намаления клирънс, докато абсорбцията е сходна и при двете възрастови групи. Подобни повишения на плазмената концентрация при пациенти в напреднала възраст са наблюдавани както за PERSANTIN® капсули с модифицирано освобождаване, така и за Aggrenox в проучването ESPS2 [61].

Кинетика при пациенти с бъбречни нарушения

Тъй като бъбречната екскреция на dipyridamole е много ниска (5%), при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква да има промени във фармакокинетиката. В проучването ESPS2 не са наблюдавани промени във фармакокинетиката на dipyridamole или неговите глюкуронови метаболити при пациенти с креатенинов клирънс от 15 ml/min до над 100 ml/min (при корекция на данните за възраст).

Кинетика при пациенти с чернодробни нарушения

При пациентите с чернодробна недостатъчност [69] не се очакват никакви промени в плазмените концентрации на dipyridamole, а се очаква повишаване на глюкуронидите, които са с ниска фармакодинамична активност. Препоръчва се dipyridamole да се дозира без ограничения освен в случаите на наличие на клинични данни за чернодробна недостатъчност.

Ацетилсалицилова киселина

Абсорбция

Ацетилсалициловата киселина се абсорбира бързо и изцяло. Максималната плазмена концентрация след дневна доза от 50 mg ацетилсалицилова киселина (приета два пъти дневно по 25 mg в състава на Aggrenox) се постига след 30 минути, а пиковите плазмени концентрации в steady state са 319 ng/ml (обхват 175-463). Максималните плазмени нива на салициловата киселина се достигат след 60-90 минути.

30-40% от дозата ацетилсалицилова киселина се метаболизира при първия пасаж, като основния механизъм е разграждане до салицилова киселина.



Храната не оказва въздействие върху фармакодинамиката на ацетилсалициловата киселина (като съставка на Aggrenox) [96].

Разпределение

Аспиринът се свързва в ниска степен с плазмените протеини и обемът му на разпределение е малък (10 l). Неговият метаболит (салициловата киселина) се свързва във висока степен с плазмените протеини, но това свързване е зависимо от концентрацията (нелинейно). В ниски концентрации (<100 mcg/ml) около 90% от салициловата киселина се свързват с албумините. Салициловата киселина е с високо разпределение във всички тъкани и телесни течности, включително централната нервна система, кърмата и тъканите на плода.

Метаболизиране

Ацетилсалициловата киселина се метаболизира бързо в черния дроб чрез неспецифични естерази, в стомаха – до салицилова киселина и след това до хидроксихипурова киселина чрез взаимодействие с глицин.

Елиминиране

Времето на полуживот на ацетилсалициловата киселина е 15-20 минути, главният метаболит (салицилова киселина) има полуживот на елиминиране 2-3 часа, който при високи дози (> 3 g) може да се повиши до 5-18 часа поради ензимна сатурация. Около 90% от ацетилсалициловата киселина се екскретира през бъбреците под формата на метаболити.

Кинетика при пациенти с бъбречни нарушения

Бъбречна дисфункция: при тежка бъбречна недостатъчност (степен на гломерулна филтрация по-ниска от 10 ml/min) ацетилсалициловата киселина трябва да бъде избягвана.

Има съобщения за удължаване на полуживота 2-3 пъти при пациенти с бъбречни заболявания.

Кинетика при пациенти с чернодробни нарушения

Чернодробна дисфункция: при тежка чернодробна недостатъчност ацетилсалициловата киселина трябва да бъде избягвана.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При проучвания на токсичността при орален прием на еднократна доза от комбинацията dipyridamole/ацетилсалицилова киселина острата токсичност за плъхове е няколко грама за килограм, а за кучета е 900 mg/kg. това отговаря на количеството ацетилсалицилова киселина в препарата. Количеството dipyridamole няма каквито и да било адитивни ефекти независимо от актуалното съотношение (dipyridamole/ацетилсалицилова киселина = 1/0,125 или 1/4 до 1/6). Не са определени таргетни органи. За причина за смъртта се счита сърдечносъдовата недостатъчност.



При проучвания с многократен прием в продължение на над шест месеца, в които съотношението dipyridamole/ацетилсалицилова киселина е 1/4 до 1/5, са използвани дози до 400 mg/kg при плъхове и кучета. Плъховете понасят тези дози без отбележими признаци на интоксикация. Дози от 200 mg/kg и по-високи са токсични за кучета като причиняват гастроинтестинални промени при дял на ацетилсалициловата киселина от 320 mg/kg и разстройства на миокарда и ендокарда и нефрити, дължащи се на дялът от 40 mg/kg dipyridamole. Подобни промени се наблюдават и при разделен прием на отделните компоненти в сравними дози. По тази причина може да се твърди, че няма признаци комбинацията на двете съставки да води до адитивни или потенциращи токсични ефекти.

Проведени са проучвания на тератогенността при плъхове и зайци с дози достигащи токсичните за майката в съотношение dipyridamole/ацетилсалицилова киселина = 1/5,4. Успоредно с най-високата доза е изследвана и група, която е само на аспирин в сравними дози. Като следствие на токсичността за майката във високи дози на комбинацията (405 mg/kg при плъхове и 135 mg/kg при зайци), се постига висока степен (100%) на резорбция при плъхове и се наблюдава понижено тегло на плода. Малформациите се наблюдават изцяло в групата, която е само на ацетилсалицилова киселина, но не и в групата на dipyridamole /ацетилсалицилова киселина.

Проучвания на фертилността и такива, изследващи перинаталния период са правени само поотделно за всяка от съставките. Не са наблюдавани нарушения във фертилността. Поради познатите ефекти на ацетилсалициловата киселина при лечение в периода на късната бременност (като част от комбинацията dipyridamole /ацетилсалицилова киселина), то приемът ѝ се препоръчва само, ако има неотложен приоритет.

Лечението с комбинацията е противопоказано особено много в последния триместър на бременността. Тъй като и двата компонента на комбинацията навлизат в майчиното мляко, лечението по време на кърмене не се препоръчва независимо от ниските концентрации в кърмата.

Подробни *in vitro* и *in vivo* проучвания не установяват наличие на мутагенен потенциал.

Туморогенният потенциал е изследван при плъхове и мишки с максимални дози от 450 mg/kg, отговарящи на 75 mg/kg dipyridamole и 375 mg/kg ацетилсалицилова киселина. Няма индикации за туморогенен потенциал.

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, maize starch, silica colloidal, aluminium stearate, saccharose, acacia, titanium dioxide, talc, tartaric acid, polyvidone, eudragit S100, hypromellose phthalate HP55, hypromellose, triacetin, dimeticone 350, stearic acid, gelatine, iron oxide yellow, iron oxide red.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са посочени.



6.3. Срок на годност

30 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Бели полипропиленови туби.

Опаковката съдържа 30 или 60 капсули.

6.6. Указания за употреба

Виж раздел 4.2.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germany

Производител:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

D-88397 Biberach an der Riss 1

Germany

8. Регистрационен номер

№ 9900358/11.11.1999

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

11 Ноември 1999

10. Дата на актуализация на текста