

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aggrenox® 200 mg/25 mg Retardkapseln

Wirkstoffe: Dipyridamol, Acetylsalicylsäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardkapsel enthält: Dipyridamol 200 mg, Acetylsalicylsäure 25 mg

Enthält Lactose-Monohydrat und Sucrose (Saccharose) – Abschnitt 4.4 beachten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken – TIA.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 2 × 1 Retardkapsel täglich.

Die Retardkapseln sollten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit mit oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden, wobei im Allgemeinen die Einnahme jeweils morgens und abends erfolgen sollte.

Aggrenox ist zur längerfristigen Behandlung vorgesehen, die Dauer bestimmt der behandelnde Arzt.

Alternative Behandlungsweise bei unerträglichen Kopfschmerzen

Im Falle unerträglicher Kopfschmerzen zu Behandlungsbeginn, kann auf eine Kapsel vor dem Zu-Bett-Gehen und niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) am Morgen gewechselt werden. Weil es zu dieser Behandlungsweise keine Daten zum Rezidivrisiko gibt und die Kopfschmerzproblematik mit fortgesetzter Behandlung abnimmt, sollten die Patienten sobald wie möglich zur normalen Behandlungsweise zurückkehren, gewöhnlich innerhalb einer Woche (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Kinder und Jugendliche

Aggrenox wird für Kinder aufgrund mangelnder Erfahrungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Salicylaten oder einem der Bestandteile von Aggrenox
- Seltene Erbkrankheiten, die zu Unverträglichkeiten mit einem Hilfsstoff führen.

Aufgrund seines ASS-Anteiles darf Aggrenox nicht angewendet werden bei bestehenden Magen- und Darmgeschwüren, krankhaft erhöhter Blutungsneigung und in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsstörungen

Wie auch bei anderen Thrombozytenaggregationshemmern sollte Aggrenox aufgrund des Blutungsrisikos mit Vorsicht bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko eingesetzt werden. Die Patienten sollten sorgfältig auf Blutungszeichen, einschließlich Zeichen okkultur Blutungen, beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

Vorsicht und eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich, wenn Patienten zusätzlich Medikamente einnehmen, die das Blutungsrisiko erhöhen können, wie gerinnungshemmende Arzneimittel, Thrombozytenaggregationshemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Anagrelid (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

Bei Einnahme von Aggrenox vor operativen Eingriffen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen) ist zu beachten, dass es zur Verlängerung der Blutungszeit kommen kann.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Aufgrund des Dipyridamol-Anteiles und dessen gefäßerweiternden Eigenschaften sollte Aggrenox vorsichtig angewendet werden bei schwerer koronarer Herzerkrankung (z. B. instabiler Angina Pectoris oder vor kurzem durchgemachten Myokardinfarkt), linksventrikulärer Ausflussbehinderung oder hämodynamischer Instabilität, z. B. bei dekompensierter Herzinsuffizienz.

Die in Aggrenox enthaltene ASS-Dosis wurde bisher nicht in klinischen Studien zur Sekundärprävention des Myokardinfarkts untersucht.

Myasthenia gravis

Bei Patienten mit Myasthenia gravis kann eine Neueinstellung der Therapie während der Behandlung mit Aggrenox erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

Gallenerkrankungen

In seltenen Fällen wurde unkonjugiertes Dipyridamol in unterschiedlichem Ausmaß in Gallensteinen nachgewiesen (bis zu 70 % des Trockengewichtes des Steines). Alle diese Patienten waren älter, es bestand der Verdacht auf eine aufsteigende Cholangitis, ferner waren sie bereits seit einigen Jahren mit Dipyridamol behandelt worden. Es gibt keine Hinweise, dass Dipyridamol bei diesen Patienten der auslösende Faktor für die Bildung von Gallensteinen war. Möglicherweise kommt als auslösender Mechanismus für das Vorhandensein von Dipyridamol in den Gallensteinen eine bakterielle Deglukuronidation von konjugiertem Dipyridamol in der Galle in Frage.

Kopfschmerzen oder migräneartige Kopfschmerzen

Kopfschmerzen oder migräneartige Kopfschmerzen, die insbesondere zu Therapiebeginn mit Aggrenox auftreten können, dürfen nicht mit analgetischen Dosierungen von ASS behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Überempfindlichkeit

Außerdem sollten Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen nicht-steroidale Antiphlogistika vorsichtig behandelt werden.

Warnhinweise aufgrund des Acetylsalicylsäure-Anteils

Aufgrund seines ASS-Anteiles sollte Aggrenox nur vorsichtig angewendet werden bei Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis, Nasenpolypen, bei chronischen und wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden, bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften), bei Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel, bei Bestehen von anderen Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) und bei chronischen Atemwegserkrankungen.

Kinder und Jugendliche

Aggrenox wird für Kinder aufgrund mangelnder Erfahrungen nicht empfohlen.

Es gibt eine mögliche Verbindung zwischen der Einnahme von ASS und dem Reye-Syndrom bei Kindern. Daher darf Aggrenox bei Kindern und Jugendlichen mit Fiebererkrankungen oder viralen Infekten mit oder ohne Fieber nicht eingesetzt werden, weil das Risiko für ein Reye-Syndrom besteht. Das Reye-Syndrom ist eine sehr seltene Erkrankung, die Gehirn und Leber befallen und tödlich verlaufen kann.

Belastungsuntersuchung mit intravenösem Dipyridamol

Aggrenox sollte 24 Stunden vor einer pharmakologischen Belastungsuntersuchung mit intravenösem Dipyridamol abgesetzt werden. Durch die Einnahme von Dipyridamol innerhalb von 24 Stunden vor einer Belastungsuntersuchung mit intravenösem Dipyridamol, so zeigt die klinische Erfahrung, kann die Empfindlichkeit dieser Untersuchung zum Nachweis einer koronaren Herzerkrankung vermindert sein.

Aggrenox enthält 53 mg Laktose und 11,3 mg Saccharose (Sucrose) pro Kapsel, und entsprechend 106 mg Laktose und 22,6 mg Saccharose in der maximal empfohlenen Tagesdosis. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Aggrenox nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

NSAIDs/Kortikosteroide/Alkohol

Das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen ist erhöht, wenn Acetylsalicylsäure zusammen mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, Kortikosteroiden oder bei chronischem Alkohol-Konsum angewendet wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von ASS mit systemischen Glukokortikoiden (mit Ausnahme von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Morbus Addison) oder bei Alkoholkonsum ist das Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und -Blutungen erhöht.

Die erwünschten kardiovaskulären Wirkungen von ASS können durch Ibuprofen (nicht

jedoch andere NSAIDs oder Paracetamol) abgeschwächt werden.

Arzneimittel, die die Blutgerinnung beeinflussen

Wenn Dipyridamol zusammen mit Substanzen eingesetzt wird, die die Blutgerinnung beeinflussen (wie z. B. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer), muss das Sicherheitsprofil dieser Medikationen überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von ASS mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln, Thrombozytenaggregationshemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Anagrelid führt zu einem erhöhten Blutungsrisiko.

Die zusätzliche Gabe von Dipyridamol zu ASS erhöht das Blutungsrisiko nicht.

Bei kombinierter Anwendung von Dipyridamol zusammen mit Warfarin (Cumarinderivat) waren Anzahl und Schweregrad von Blutungen nicht größer als bei einer Monotherapie mit Warfarin.

Krampflösende Mittel

ASS kann die Wirkung von Valproinsäure und Phenytoin verstärken, was zu einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko führen kann.

Adenosin

Dipyridamol kann die Plasmaspiegel und damit die kardiovaskulären Wirkungen von Adenosin erhöhen; gegebenenfalls ist eine Anpassung der Adenosindosis erforderlich.

Antihypertensiva

Dipyridamol kann die hypotone Wirkung von Antihypertonika verstärken.

ASS kann die Wirkung von Antihypertonika (insbesondere ACE-Hemmer) abschwächen.

Cholinesteraseinhibitoren

Dipyridamol kann den Anticholinesterase-Effekt von Cholinesterasehemmern aufheben und dadurch möglicherweise eine Myasthenia gravis verstärken (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Antidiabetika/Methotrexat

Die gleichzeitige Anwendung von ASS kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen) verstärken und die Toxizität von Methotrexat erhöhen.

Spironolacton/Urikosurika/Diuretika

ASS kann die Wirkung von Aldosteronantagonisten (Spironolacton und Canrenoat), Urikosurika (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon) und Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) abschwächen.

Digoxin

ASS kann zu erhöhten Plasma-Spiegeln von Digoxin führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Dipyridamol und ASS in niedriger Dosierung bei Schwangeren vor. Präklinische Studien haben kein Gefährdungspotenzial erkennen lassen (siehe Ab-

schnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Aggrenox sollte im 1. und 2. Trimenon nur gegeben werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für den Fetus überwiegt.

Im 3. Trimenon ist Aggrenox kontraindiziert.

Stillzeit

Salicylate und Dipyridamol gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über, daher sollte Aggrenox während der Stillzeit nur gegeben werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für das Neugeborene überwiegt (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften und Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Fertilität

Es wurden keine Studien zum Einfluss von Aggrenox auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. In präklinischen Studien mit Dipyridamol oder Acetylsalicylsäure wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In Untersuchungen an jeweils 24 Probanden hat Aggrenox im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf das sicherheitsbedeutende Leistungsvermögen gezeigt. Insbesondere wurden weder sedierende Effekte noch eine Interaktion mit Alkohol festgestellt. Es gibt somit keine Hinweise darauf, dass durch den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Aggrenox die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Für die Definition des Nebenwirkungsprofils wurden zwei umfangreiche klinische Studien (ESPS-2, PRoFESS) mit insgesamt 26.934 Patienten, wovon 11.831 Patienten der Aggrenox Behandlung zugeteilt wurden, herangezogen. Diese Daten werden durch umfassende Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen von Aggrenox ergänzt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel und gastrointestinale Ereignisse wie Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit und Bauchschmerzen. Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Aggrenox waren Blutungsereignisse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Aggrenox in den klinischen Studien ESPS-2 und PRoFESS berichtet sowie in Spontanberichten erfasst.

Die Nebenwirkungen von Aggrenox werden nachfolgend nach System-Organ-Klassen zusammengefasst und nach Häufigkeit geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Katego-

rien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Zusätzlich zu diesen für Aggrenox bekannten Nebenwirkungen sind bei den Monosubstanzen ebenfalls nachfolgend aufgelistete Nebenwirkungen bekannt.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Aggrenox waren Blutungsereignisse. Die Daten der klinischen Studien ESPS-2 und PRoFESS wurden im Hinblick auf Blutungsereignisse (einschließlich schwerer Blutungen) ausgewertet. Blutungen aufgeteilt in alle Blutungen, schwere Blutungen, intrakranielle und gastrointestinale Blutungen:

In der ESPS-2 Studie wurden im Aggrenox-Arm 1.650 Patienten (100 %) behandelt und im Placeboarm 1.649 (100 %). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 1,4 Jahre. Es wurden 8,7 % (Aggrenox) bzw. 4,5 % (Placebo) Blutungen berichtet. Davon waren 1,6 % bzw. 0,4 % schwere Blutungen. Intrakranielle Blutungen sind zu 0,6 % bzw. 0,4 % aufgetreten. Gastrointestinale Blutungen traten zu 4,3 % bzw. 2,6 % auf.

In der PRoFESS-Studie wurden im Aggrenox-Arm 10.055 Patienten (100 %) behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 1,9 Jahre. Es wurden 5,3 % Blutungen berichtet. Davon waren 3,3 % schwere Blutungen. Intrakranielle Blutungen sind zu 1,2 % aufgetreten (darin sind 0,2 % intraokulare Blutungen enthalten). Gastrointestinale Blutungen traten zu 1,9 % auf.

Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen wie z. B. zerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien berichtet worden, die in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohlich sein können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome bei Überdosierung

Akute Intoxikationen führen wahrscheinlich initial zu Dipyridamol-bedingten Kreislauferscheinungen, denen ebenso dosisabhängige Symptome einer ASS-Vergiftung folgen.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen von Dipyridamol und ASS
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	Häufig	Anämie
	Selten	Thrombozytopenie, Eisenmangelanämie aufgrund okkulten gastrointestinalen Blutungen
	k. A.	Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ² , Blutgerinnungsstörung ²
Herzerkrankungen	Häufig	Verschlechterung der Symptome der koronaren Herzkrankheit (PROFESS: 0,07 %; ESPS-2: 7,6 % (Aggrenox) bzw. 7,8 % (Placebo)), Synkope (PROFESS: 1,5 % innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn, danach nur noch gelegentlich; ESPS-2: 1,0 % (Aggrenox) bzw. 0,5 % (Placebo))
	Gelegentlich	Tachykardie
	k. A.	Arrhythmie ²
Erkrankungen des Ohrs oder Labyrinths	k. A.	Tinnitus ² , Taubheit ²
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Blutungen am Auge
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Dyspepsie, Bauchschmerzen, Übelkeit*, Diarrhö*
	Häufig	Erbrechen*, Magen-Darmblutungen, auch schwerer Art
	Gelegentlich	Magen- und Duodenalulzera
	Selten	Erosive Gastritis
	k. A.	Perforation eines Magen- oder Duodenalulcus ² , Meläna ² , Hämatemesis ² , Pankreatitis ² , Mikroblutungen ²
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	Pyrexie ² , Hypothermie ²
Erkrankungen der Leber und der Galle	k. A.	Nachweis von Dipyridamol in Gallensteinen ¹ (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis ² , Reye-Syndrom ²
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Urtikaria, schwere Bronchospasmen und Angioödem
	k. A.	Anaphylaktische Reaktionen (insbesondere bei Patienten mit Asthma bronchiale) ²
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nicht bekannt	Verstärkte Blutung nach Operationen oder sonstigen Eingriffen, verstärkte intraoperative Blutungen
Untersuchungen	Nicht bekannt	Verlängerung der Blutungszeit
	k. A.	Abnormaler Leberfunktionstest ² , Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut mit der möglichen Folge eines Gichtanfalls ² , Verlängerung der Prothrombinzeit ²
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	k. A.	Hypoglykämie (insbesondere bei Kindern) ² , Hyperglykämie ² , Durstgefühl ² , Dehydratation ² , Hyperkaliämie ² , metabolische Azidose ² , respiratorische Alkalose ²
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelschmerzen*
	k. A.	Rhabdomyolyse ²
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen*, Schwindel*
	Häufig	Intrakranielle Blutungen, Migräne-artiger Kopfschmerz* (insbesondere zu Therapiebeginn)
	k. A.	Agitation ² , Hirnödem ² , Lethargie ² , Konvulsionen ²
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	k. A.	Verlängerung der Schwangerschaft ² , Geburtsverzögerung ² , für Gestationsalter zu kleines Neugeborenes ² , Totgeburt ² , Blutung während der Schwangerschaft und postpartale Blutung ²
Psychiatrische Erkrankungen	k. A.	Verwirrtheit ²
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	k. A.	Nierenfunktionsstörungen ² , Nierenversagen ² , interstitielle Nephritis ² , Nierenpapillennekrose ² , Proteinurie ²
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Epistaxis
	k. A.	Dyspnoe ² , Zahnfleischbluten ² , Larynxödem ² , Hyperventilation ² , Lungenödem ² , Tachypnoe ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Hautblutungen wie z. B. Hämatome oder Ecchymosen
	k. A.	Schwere Hautreaktionen (bis hin zum Erythema exsudativum multiforme) ²
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen, Hypotonie
	k. A.	Schock (vor allem bei Asthmatikern) ²

* bei längerer Anwendung meist rückläufig

¹ Nebenwirkung bei Dipyridamol-Monotherapie

² Nebenwirkung bei ASS-Monotherapie

k. A. = keine Angabe

Dipyridamol

Wärmegefühl, Gesichtsröte (Flush), Schweißausbruch, Pulsbeschleunigung, Unruhe, Schwäche- und Schwindelgefühl, Blutdruckabfall und pektanginöse Beschwerden können auftreten.

ASS

Unterschieden werden die chronische Überdosierung von ASS mit überwiegend zentralnervösen Störungen wie Benommenheit, Schwindel oder Übelkeit („Salicylismus“) und die akute Intoxikation.

Im Vordergrund einer akuten ASS-Vergiftung steht eine schwere Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes. Bereits im therapeutischen Dosisbereich kommt es zu einer respiratorischen Alkalose infolge gesteigerter Atmung. Sie wird durch eine erhöhte renale Ausscheidung von Hydrogencarbonat kompensiert, so dass der pH-Wert des Blutes normal ist. Bei toxischen Dosen reicht diese Kompensation nicht mehr aus, und der pH-Wert sowie die Hydrogencarbonatkonzentration im Blut sinken ab. Der pCO₂-Wert des Plasmas kann zeitweilig normal sein. Es liegt scheinbar das Bild einer metabolischen Azidose vor. Tatsächlich aber handelt es sich um eine Kombination von respiratorischer und metabolischer Azidose.

Symptome der akuten Intoxikation

Symptome bei leichteren Graden einer akuten Vergiftung (200–400 µg/ml): Neben Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes, des Elektrolythaushaltes (z. B. Kaliumverluste), Hypoglykämie, Hautausschlägen sowie gastrointestinalen Blutungen werden Hyperventilation, Ohrensausen, Übelkeit, Erbrechen, Beeinträchtigung von Sehen und Hören, Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrheitszustände beobachtet.

Bei schweren Vergiftungen (über 400 µg/ml) können Delirien, Tremor, Atemnot, Schweißausbrüche, Exsikkose, Hyperthermie und Koma auftreten. Bei Intoxikationen mit letalem Ausgang tritt der Tod in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein.

Maßnahmen bei Überdosierung

Dipyridamol

Die Entfernung aus dem Magen sollte erwogen werden. Die hämodynamische Wirkung von Dipyridamol kann durch die Gabe von Xanthinderivaten (z. B. Aminophyllin) aufgehoben werden.

Wegen der ausgeprägten Verteilung im Gewebe und der vorwiegend hepatischen Elimination sind Maßnahmen zur forcierten Elimination von Dipyridamol wenig geeignet.

ASS

Die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer ASS-Intoxikation richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen der Intoxikation. Sie entsprechen den üblichen Maßnahmen zur Verminderung der Resorption des Wirkstoffs, Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie der gestörten Temperaturregulation und Atmung.

Im Vordergrund stehen Maßnahmen, die der Beschleunigung der Ausscheidung und der Normalisierung des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes dienen. Neben Infusionslösungen mit Natriumhydrogencarbonat und

Kaliumchlorid werden auch Diuretika verabreicht. Die Reaktion des Harns soll basisch sein, damit der Ionisationsgrad der Salicylate zu- und damit die Rückdiffusionsrate in den Tubuli abnimmt.

Eine Kontrolle der Blut-Werte (pH, pCO₂, Hydrogencarbonat, Kalium u. a.) ist sehr zu empfehlen. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern

ATC-Code:

1. B 01 A C 07 (Dipyridamol)
2. B 01 A C 06 (Acetylsalicylsäure)

Dipyridamol

Wirkmechanismus

Dipyridamol hemmt in vitro und in vivo die Aufnahme von Adenosin in Erythrozyten, Thrombozyten und Endothelzellen. Die maximale Hemmung beträgt ungefähr 80 % und erfolgt im therapeutischen Konzentrationsbereich (0,5–2 µg/ml) dosisabhängig. Aufgrund der Hemmung kommt es lokal zu einem Anstieg der Adenosinkonzentration mit Auswirkungen auf den thrombozytären A₂-Rezeptor; die thrombozytäre Adenylatcyclase wird stimuliert, und die cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP)-Spiegel in den Thrombozyten steigen an. Auf diese Weise wird die durch unterschiedliche Stimuli wie Plättchen aktivierender Faktor (PAF), Kollagen und Adenosindiphosphat (ADP) ausgelöste Thrombozytenaggregation gehemmt. Durch die verminderte Thrombozytenaggregation wird der Thrombozytenverbrauch auf ein normales Niveau gesenkt. Darüber hinaus besitzt Adenosin eine vasodilatierende Wirkung. Dies ist einer der Mechanismen, durch den Dipyridamol zu einer Gefäßerweiterung führt.

Dipyridamol hat zudem bei Schlaganfallpatienten gezeigt, dass es sowohl die Dichte von prothrombotischen Proteinen auf der Plättchenoberfläche (PAR-1: Thrombinrezeptor) als auch die Blutspiegel vom C-reaktiven Protein (CRP) und des von Willebrand-Faktors (vWF) vermindert. In vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Dipyridamol die Genexpression des inflammatorischen Zytokins MCP-1 und die Freisetzung des plaque-destabilisierenden Enzyms MMP-9 selektiv hemmt. Eine derartige Entzündung entsteht aus einer Interaktion zwischen Plättchen und Monozyten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Dipyridamol führt in verschiedenen Geweben zu einer Hemmung der Phosphodiesterase (PDE). Während die Hemmung der cAMP-PDE (cyclisches Adenosinmonophosphat-PDE) nur schwach ausgeprägt ist, wird die cGMP-PDE (cyclisches Guanosinmonophosphat-PDE) in therapeutischen Konzentrationen von Dipyridamol deutlich gehemmt. Der so verminderte Abbau von cGMP führt auch über eine verstärkte stimulierende Wirkung von EDRF (endotheliale relaxierende Faktor, identifiziert als

Stickstoffmonoxid (NO)) zu einer Erhöhung des cGMP-Gehaltes der Thrombozyten.

Dipyridamol erhöht die Freisetzung von Gewebeplasminaktivator (t-PA) aus mikrovaskulären Endothelzellen und verstärkt dosisabhängig die antithrombotischen Eigenschaften von Endothelzellen auf die Thrombusbildung an der benachbarten subendothelialen Matrix. Dipyridamol ist ein potenter Radikalfänger für Oxy- und Peroxyradikale.

Dipyridamol stimuliert zudem Biosynthese und Freisetzung von Prostacyclin durch das Endothel.

Dipyridamol reduziert die Thrombogenität subendothelialer Strukturen durch Erhöhung der Konzentration des protektiven Mediators 13-HODE (13-Hydroxyoctadecadiensäure).

ASS

Wirkmechanismus

Die Hemmung der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation durch ASS beruht auf der irreversiblen Acetylierung des Enzymkomplexes Cyclooxygenase (COX). Dieses Enzym kommt u. a. auch in Thrombozyten und Endothelzellen vor und produziert die Vorstufen (Endoperoxide) für die Prostaglandin- und Thromboxanbiosynthese. In Endothelzellen wird aus den Endoperoxiden hauptsächlich Prostacyclin gebildet, ein starker Vasodilatator und Hemmer der Thrombozytenaggregation. Die Thrombozyten dagegen bilden große Mengen Thromboxan A₂, welches aggregationsauslösend und vasoconstritorisch wirkt. Die (indirekte) Hemmung der Thromboxanbildung durch ASS ist also der Grund für die in vitro und ex vivo nachgewiesene Hemmung der durch Kollagen ausgelösten Thrombozytenaggregation. Die Hemmung der Cyclooxygenase in den Endothelzellen ist – im Gegensatz zu den Thrombozyten – nicht permanent, da über die Proteinbiosynthese neues Enzym gebildet wird. In den (kernlosen) Thrombozyten, deren Lebensdauer 8–10 Tage beträgt, findet jedoch so gut wie keine Proteinsynthese statt, und das Enzym bleibt über die Thrombozytenlebenszeit gehemmt. Dies ist der Grund für den kumulativen Hemmeffekt wiederholter Gaben von ASS auf die Thrombozytenaggregation.

Kombination von Dipyridamol und ASS

Die beschriebenen biochemischen und pharmakologischen in vitro- und ex vivo-Untersuchungen bestätigen, dass Dipyridamol von der Hemmung der Thromboxanbildung durch ASS unabhängige antithrombotische Wirkungen entfaltet. Da bei der Thrombusbildung verschiedene prothrombotische Stimuli eng ineinander greifen, ist es sinnvoll, Moleküle mit verschiedenen antithrombotischen Wirkmechanismen, wie für Dipyridamol und ASS belegt ist, zur wirksameren antithrombotischen Therapie zu kombinieren.

Klinische Wirksamkeit

Aggrenox wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, 24monatigen Studie untersucht (European Stroke Prevention Study 2, ESPS-2), in der 6.602 Patienten eingeschlossen wurden, die bis zu drei Monate vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine transitorische isch-

ämische Attacke (TIA) hatten. Die Patienten wurden auf eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Aggrenox (ASS 25 mg und Dipyridamol retard 200 mg), Dipyridamol retard 200 mg, ASS 25 mg oder Placebo. Die Patienten erhielten zweimal täglich eine Kapsel (morgens und abends). Die Wirksamkeitsbeurteilungen schlossen Analysen tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfälle und Todesfälle jeglicher Genese mit ein, die verblindet durch ein Komitee zur Beurteilung von Krankheits- und Todesfällen bestätigt wurden. In ESPS-2 verminderte Aggrenox das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu ASS 50 mg am Tag um 23,1 % ($p = 0,006$) und um 24,7 % im Vergleich zu Dipyridamol retard 400 mg am Tag ($p = 0,002$). Aggrenox reduzierte das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu Placebo um 37,0 % ($p < 0,001$).

Die Ergebnisse von ESPS-2 werden gestützt durch die ESPRIT-Studie (**E**uropean/**A**ustralasian **S**troke **P**revention in **R**eversible **I**schæmia **T**rial), in der eine Kombination von Dipyridamol 400 mg am Tag (83 % der Patienten wurden mit der retardierten Darreichungsform von Dipyridamol behandelt, 8 % erhielten Aggrenox) und ASS 30–325 mg am Tag geprüft wurde. Insgesamt wurden 2.739 Patienten nach ischämischen Schlaganfall arterieller Genese behandelt, davon 1.376 Patienten mit ASS und 1.363 Patienten mit einer Kombination von Dipyridamol und ASS. Das primäre Hauptereignis war ein kombinierter Endpunkt aus Todesfällen vaskulärer Genese, nicht-tödlichen Schlaganfällen und Herzinfarkten oder schweren Blutungskomplikationen. Patienten mit einer Kombination von Dipyridamol und ASS zeigten eine 20%ige Risikoreduktion im primären Endpunkt ($p < 0,05$) im Vergleich zu denen mit einer ASS-Monotherapie (13 % versus 16 %; Hazard Ratio 0,80; 95 % Konfidenzintervall 0,66–0,98).

Die PRoFESS-Studie (**P**Revention **R**egimen **F**or **E**ffectively avoiding **S**econd **S**trokes) war eine auf Parallelgruppen randomisierte, internationale, doppelblinde, Double-Dummy-Studie mit 2×2 faktoriellem Design. Es wurde die Verhinderung von Schlaganfällen unter Aggrenox und Clopidogrel, sowie unter Telmisartan und entsprechendem Placebo bei Patienten verglichen, die zuvor einen ischämischen Schlaganfall nicht-kardioembolischer Ursache erlitten hatten. Insgesamt wurden 20.332 Patienten auf Aggrenox ($n = 10.181$) oder Clopidogrel ($n = 10.151$) randomisiert. Beide Behandlungen wurden zusätzlich zu Standardbehandlungen gegeben. Der primäre Endpunkt war die Dauer bis zum Auftreten eines Schlaganfallrezidivs jeglicher Genese.

Die Häufigkeit des primären Endpunktes war vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen (9,0 % für Aggrenox versus 8,8 % für Clopidogrel; HR 1,01, 95 % KI 0,92–1,11). Es wurden keine signifikanten Unterschiede für andere bedeutsame, vorher spezifizierte Endpunkte zwischen den Aggrenox- und Clopidogrelbehandlungen gefunden, einschließlich des kombinierten Endpunktes Schlaganfallrezidive, Myokardinfarkt oder Tod mit vaskulärer Ursache (13,1 % unter beiden Behandlungen; HR 0,99, 95 % KI

0,92–1,07), sowie des kombinierten Endpunktes aus Schlaganfallrezidiven und bedeutsamen hämorrhagischen Ereignissen (11,7 % unter Aggrenox versus 11,4 % unter Clopidogrel; HR 1,03, 95 % KI 0,95–1,11). Neurologische Behinderungen drei Monate nach einem Schlaganfallrezidiv waren auf der modifizierten Rankin Skala (mRS) beurteilt worden. Es war kein bedeutsamer Unterschied in der Verteilung der mRS-Scores zwischen Aggrenox und Clopidogrel festgestellt worden ($p = 0,3073$ im Cochran-Armitage Test auf lineare Trends).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zwischen dem Dipyridamol in den Retardpellets und der ASS gibt es keine relevante pharmakokinetische Interaktion. Die Pharmakokinetik von Aggrenox lässt sich deshalb durch die pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden Bestandteile beschreiben.

Dipyridamol

(Die meisten pharmakokinetischen Daten beziehen sich auf gesunde Probanden.)

Die Dosislinearität der Kinetik ist für alle therapeutisch genutzten Dipyridamol-Dosen gegeben. Für die Langzeitbehandlung wurden Kapseln mit Dipyridamol-Retardpellets entwickelt. Das Problem der pH-abhängigen Löslichkeit von Dipyridamol, aufgrund derer eine Auflösung in den unteren Abschnitten des Gastrointestinaltrakts (wo retardierte Darreichungsformen den Wirkstoff auch noch freisetzen müssen) nicht möglich ist, wurde durch die Kombination mit Weinsäure gelöst. Die retardierte Wirkstofffreigabe wird durch eine Diffusionsmembran erreicht, die auf die Pellets aufgespritzt wird.

In verschiedenen pharmakokinetischen Studien wurde unter Steady-state-Bedingungen gezeigt, dass alle zur Darstellung pharmakokinetischer Eigenschaften von Retardformen geeigneten Parameter entweder gleichwertig oder nach Gabe von retardiertem Dipyridamol 2-mal täglich etwas verbessert sind im Vergleich zu schnell freisetzenden Tabletten 3- oder 4-mal täglich: Die Bioverfügbarkeit ist etwas besser, die Spitzenspiegel im Plasma sind vergleichbar, die minimalen Plasmakonzentrationen sind erheblich höher und die Peak-trough-Differenz ist geringer.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 70 %. Da bei der ersten Leberpassage ungefähr ein Drittel der verabreichten Dosis entfernt wird, kann von einer nahezu vollständigen Resorption von Dipyridamol nach Gabe von Aggrenox Retardkapseln ausgegangen werden.

Bei einer Tagesdosis von 400 mg Dipyridamol in Aggrenox (2-mal täglich 200 mg) werden Spitzenplasmakonzentrationen ungefähr 2 bis 3 Stunden nach Einnahme erreicht. Unter Steady-state-Bedingungen beträgt die mittlere Spitzenkonzentration 1,98 µg/ml (Bereich: 1,01–3,99 µg/ml) und die mittlere Minimalkonzentration 0,53 µg/ml (Bereich: 0,18–1,01 µg/ml). Nahrung besitzt keinen relevanten Einfluss auf die

Pharmakokinetik des retardierten Dipyridamols in Aggrenox.

Verteilung

Aufgrund seiner ausgeprägten Lipophilie, log P 3,92 (n-Octanol/0,1 n, NaOH), gelangt Dipyridamol in zahlreiche Organe. Bei Tieren erfolgt die Verteilung von Dipyridamol vorwiegend in die Leber, dann in die Lungen, die Nieren, die Milz und das Herz. Die schnelle Verteilungsphase, die nach der intravenösen Verabreichung beobachtet wird, lässt sich nach oraler Gabe nicht feststellen.

Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments (V_c) beträgt ca. 5 l (ein dem Plasmavolumen ähnlicher Wert). Als Ausdruck der Verteilung in verschiedene Kompartimente beträgt das Verteilungsvolumen (V_{ss}) im Fließgleichgewicht ca. 100 l.

Es kommt zu keiner nennenswerten Passage des Arzneimittels durch die Blut-Hirn-Schranke.

In die Plazenta treten nur sehr geringe Mengen von Dipyridamol über. In der Muttermilch wurde bei einer Frau ungefähr 1/17 der Plasmakonzentration nachgewiesen.

Die Proteinbindung von Dipyridamol beträgt ungefähr 97–99 %; es wird vorwiegend an α_1 -saures Glykoprotein und Albumin gebunden.

Biotransformation

Der Dipyridamol-Metabolismus erfolgt in der Leber. Dipyridamol wird durch Konjugation mit Glukuronsäure vorwiegend zu Monoglukuronid und nur zu einem geringen Teil zu Diglukuronid verstoffwechselt. Im Plasma sind 80 % der Gesamtmenge als Muttersubstanz vorhanden und 20 % als Monoglukuronid. Die pharmakodynamische Wirkung der Dipyridamolglukuronide ist erheblich schwächer als die von Dipyridamol.

Elimination

Die dominierende Halbwertszeit nach oraler Anwendung beträgt ebenso wie nach intravenöser Applikation ungefähr 40 Minuten. Die renale Ausscheidung der Muttersubstanz ist vernachlässigbar ($< 0,5$ %). Die renale Ausscheidung des Glukuronidmetaboliten ist gering (5 %), die Metaboliten werden vorwiegend (ungefähr 95 %) über die Galle in die Fäzes ausgeschieden, wobei es Hinweise auf einen enterohepatischen Kreislauf gibt. Die totale Clearance beträgt ungefähr 250 ml/min und die mittlere Körperverweildauer ca. 11 Stunden (sie resultiert aus einer intrinsischen Körperverweildauer von 6,4 Stunden und einer durchschnittlichen Resorptionsdauer von 4,6 Stunden). Nach intravenöser und oraler Verabreichung wird eine verlängerte terminale Halbwertszeit von ca. 13 Stunden beobachtet. Diese terminale Halbwertszeit entspricht nur einem kleinen Anteil der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und ist somit von verhältnismäßig geringer Bedeutung, was auch durch die Tatsache belegt wird, dass bei einer Dosierung von täglich zwei Retardkapseln das Fließgleichgewicht (steady state) in zwei Tagen erreicht wird. Die Mehrfachgabe von Aggrenox führt zu keiner nennenswerten Akkumulation.

Kinetik bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) lagen die Dipyridamol-Plasmakonzentrationen (ermittelt als AUC) nach Gabe von Tabletten um ungefähr 50 % und nach Gabe von Aggrenox um ungefähr 30 % höher als bei jungen Patienten (< 55 Jahre). Der Unterschied ist hauptsächlich auf eine geringere Clearance zurückzuführen; die Resorption scheint vergleichbar zu sein. In der ESPS2-Studie wurde bei älteren Patienten ein vergleichbarer Anstieg der Plasmakonzentrationen bei Aggrenox und Dipyridamol retard 200 mg (mono) beobachtet.

Kinetik bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Da nur ein sehr geringer Anteil renal ausgeschieden wird (5 %), ist im Falle einer Niereninsuffizienz keine Änderung der Pharmakokinetik zu erwarten. Bei den Patienten der ESPS2-Studie, die eine Creatinin-Clearance im Bereich von 15 ml/min bis mehr als 100 ml/min aufwiesen, wurde für Dipyridamol und seine Glukuronid-Metaboliten eine einheitliche unveränderte Pharmakokinetik beobachtet, wenn die Daten um die Altersunterschiede bereinigt wurden.

Kinetik bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Veränderung der Dipyridamol-Plasmakonzentrationen, jedoch ein Anstieg der (pharmakodynamisch schwach aktiven) Glukuronide zu beobachten. Es wird daher empfohlen, Dipyridamol in normaler Dosierung zu verabreichen, solange es keine klinischen Anzeichen eines Leberversagens gibt.

ASS

Resorption

Nach oraler Einnahme wird ASS schnell und vollständig im Magen und Darm resorbiert. Ungefähr 30 % der ASS-Dosis werden präsystemisch zu Salicylsäure hydrolisiert. Nach einer Tagesdosis von 50 mg ASS (zwei Mal täglich 25 mg als Bestandteil von Aggrenox) werden bei jeder Einnahme maximale Plasmakonzentrationen nach 30 Minuten erreicht. Bei der gleichen Dosierung betrug die Spitzenplasmakonzentration im Fließgleichgewicht (steady state) annähernd 360 ng/ml für ASS. Maximale Plasmakonzentrationen von Salicylsäure entstehen innerhalb von 60–90 Minuten und erreichen circa 1100 ng/ml. Nahrung hat keinen relevanten Einfluss auf die pharmakodynamische Wirkung des ASS-Anteils von Aggrenox.

Verteilung

ASS wird zwar schnell in Salicylat umgewandelt, bleibt jedoch in den ersten 20 Minuten nach der oralen Einnahme der dominante Wirkstoff im Plasma. Die Konzentrationen von ASS im Plasma fallen schnell mit einer Halbwertszeit von circa 15 Minuten ab. Sein Hauptmetabolit, die Salicylsäure, wird stark an Plasmaeipweiße gebunden. Die Bindung ist konzentrationsabhängig (nicht linear). Bei niedrigen Konzentrationen (< 100 µg/ml), werden ungefähr 90 % der Salicylsäure an Albumin gebunden. Die Salicylate gelangen in alle Gewebe und Flüssigkeiten des Körpers, einschließlich des zentralen Nervensystems, der Muttermilch und des fötalen Gewebes.

Biotransformation

ASS wird schnell durch unspezifische Esterasen zu Salicylsäure metabolisiert. Die Salicylsäure wird zu Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid und in geringem Maße zu Gentisinsäure und Gentisursäure metabolisiert. Die Bildung der Hauptmetaboliten Salicylursäure und Salicylphenolglucuronid ist leicht sättigbar und folgt einer Michaelis-Menten-Kinetik. Die restlichen metabolischen Prozesse folgen einer Reaktionskinetik 1. Ordnung.

Elimination

ASS besitzt eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von 15–20 Minuten. Der Hauptmetabolit Salicylsäure hat bei niedrigen Dosierungen (z.B. 325 mg) eine Eliminationshalbwertszeit von 2–3 Stunden, die in Folge nicht-linearer Metabolisierung und Plasmaeipweißbindung bei hohen Dosierungen auf 30 Stunden ansteigen kann.

Mehr als 90 % der ASS werden als Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Der Anteil der Salicylsäure, der unverändert im Urin ausgeschieden wird, nimmt mit steigenden Dosierungen zu. Die renale Clearance des Salicylats nimmt mit erhöhtem pH-Wert im Urin ebenfalls zu.

Kinetik bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate kleiner als 10 ml/min) darf ASS nicht angewandt werden. Über eine Zunahme der gesamten Plasmakonzentrationen und ungebundenen Anteile der Salicylsäure wurde berichtet.

Kinetik bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz darf ASS nicht angewandt werden. Über eine Zunahme der ungebundenen Anteile der Salicylsäure wurde berichtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität der Kombination nach oraler Einmalgabe war gering und entsprach dem Anteil der in dieser Kombination enthaltenen ASS. Der Dipyridamolanteil trug unabhängig vom Mischungsverhältnis (Dipyridamol: ASS = 1:0,125 oder 1:4 bis 1:6) nicht zur Toxizität bei. Es wurden keine Organveränderungen beobachtet, Herz/Kreislaufversagen war die Todesursache.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Untersuchungen zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei der Ratte und beim Hund mit Dosen bis 400 mg/kg KG im Mischungsverhältnis Dipyridamol: ASS von 1:4 bis 1:5 durchgeführt. Die maximale Versuchszeit betrug 6 Monate.

Von der Ratte wurden diese Dosen ohne besondere Zeichen einer Intoxikation toleriert. Dosen von 200 mg/kg KG und höher verursachten beim Hund gastrointestinale Veränderungen, zurückzuführen auf den ASS-Anteil von 320 mg/kg KG, und myokardiale und endokardiale Veränderungen und Nephritis, bedingt durch den Dipyridamol-Anteil von 40 mg/kg KG. Gleiche Veränderungen wurden auch bei Untersuchung der Einzelkomponenten in vergleichbaren Dosen beobachtet. Daher können additive oder potenzierende toxische Effekte durch

die Kombination der Einzelsubstanzen ausgeschlossen werden.

Reproduktionstoxikologie

Embryotoxizitäts-Studien wurden bei der Ratte und beim Kaninchen mit maternotoxischen Dosen im Mischungsverhältnis von Dipyridamol: ASS von 1:5 durchgeführt. Als Positiv-Kontrolle wurde ASS-Mono entsprechend dem Anteil in der hohen Dosisgruppe mitgeführt.

Bedingt durch die Maternotoxizität in den hohen Kombinationsdosen (405 mg/kg KG bei der Ratte, 135 mg/kg KG beim Kaninchen) wurden erhöhte Resorptionsraten, bei der Ratte bis zu 100 %, und verminderte Wurfgewichte beobachtet. Missbildungen wurden nur in der ASS-Mono-Gruppe und in der hohen Dipyridamol/ASS-Dosisgruppe beobachtet. In beiden Gruppen wurde eine extrem hohe ASS-Dosierung von 110 mg/kg KG eingesetzt.

Studien zur Fertilität und zur Peri- und Postnatalentwicklung wurden nur für die Einzelsubstanzen durchgeführt. Hierbei wurden keine Störungen der Fertilität beobachtet. Wegen der bekannten Effekte von ASS in der Spätschwangerschaft sollte der Einsatz der Kombination von Dipyridamol und ASS nur bei strenger Indikationsstellung empfohlen werden. Während der letzten 3 Schwangerschaftsmonate ist die Kombination kontraindiziert.

Mutagenität

In vitro- und in vivo-Untersuchungen zur Mutagenität erbrachten keine Hinweise auf ein Mutagenitätsrisiko.

Kanzerogenität

Untersuchungen bei Ratten und Mäusen mit Höchstdosen bis 450 mg/kg KG, entsprechend einem Dipyridamol-Anteil von 75 mg/kg KG und ASS-Anteil von 375 mg/kg KG erbrachten keine Hinweise auf ein tumorigenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Hochdisperses Siliciumdioxid, Aluminiumstearat, Sucrose, Talkum, Arabisches Gummi, Weinsäure (Ph.Eur.), Povidon (K 25), Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph.Eur.), Hypromellose, Hypromellosephthalat, Triacetin, Dimeticon 350, Stearinsäure (Ph.Eur.), Hartgelatine kapsel, Gereinigtes Wasser, Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid und Eisenoxidhydrat (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

des Fertigarzneimittels im unversehrten Behälter: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses:
Weithalsflasche aus weißem Polypropylen
mit kindergesichertem Schraubverschluss
mit Trockenmittel (90 % Kieselgel + 10 %
Molekularsieb)

Packungsgrößen:

Musterpackung mit 20 Retardkapseln
Originalpackung mit 50 Retardkapseln
Originalpackung mit 100 (2 × 50) Retard-
kapseln
Klinikpackung mit 200 (10 × 20) Retard-
kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon: 0 800/77 90 900
Telefax: 0 61 32/72 99 99
info@boehringer-ingelheim.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

40085.00.00
40087.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16.11.2001

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt