

 5. november 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Orisantin, hårde kapsler med modificeret udløsning**

**0. D.SP.NR.**

 27857

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Orisantin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 200 mg dipyridamol og 25 mg acetylsalicylsyre.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel indeholder 29,2 mg lactose, 0,8 mg methylparahydroxybenzoat (E218), 0,2 mg propylparahydroxybenzoat (E216), 0,04 mg sojalecithin (E322), 0,007 mg ponceau 4R (E124) og 0,06 mg sunset yellow (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Kapsler med modificeret udløsning, hård.

Kapsler indeholdende acetylsalicylsyre med almindelig udløsning og dipyridamol med modificeret udløsning.

Kapsler med orange overdel og hvid til råhvid underdel.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Sekundær forebyggelse af iskæmisk apopleksi og transitorisk iskæmisk apopleksi.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Pædiatrisk population*

Orisantin frarådes til børn, da der ikke er dokumentation for sikkerhed, effekt og dosis.

*Voksne og ældre*

Den anbefalede dosis er 1 kapsel 2 gange dagligt, sædvanligvis 1 morgen og 1 aften.

*Alternativ dosering ved utålelig hovedpine*

Ved utålelig hovedpine i starten af behandlingen kan der skiftes til 1 depotkapsel ved sengetid og lavdosis-acetylsalicylsyre om morgenen. Da der ikke findes effektdata for denne dosering, og da hovedpinen bliver mindre udtalt ved fortsat dosering, skal patienten hurtigst muligt skifte til normal dosering, sædvanligvis indenfor en uge.

*Nedsat nyrefunktion*

På grund af indholdet af acetylsalicylsyre er Orisantin kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3). Forsigtighed bør udvises hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

På grund af indholdet af acetylsalicylsyre er Orisantin kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Forsigtighed bør udvises hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Alkohol*

Orisantin-kapsler bør ikke tages samtidig med alkoholholdige drikkevarer (se pkt. 4.5).

Administration

Til oral administration.

Kapslerne skal synkes hele uden at tygge dem med et glas vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller salicylater
* Allergi over for jordnødder (peanuts) eller soja
* Hæmoragisk apopleksi i anamnesen
* Gastriske symptomer eller patienter, som har haft mavesmerter under tidligere anvendelse af dette lægemiddel
* Aktivt ulcus pepticum og/eller gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4)
* Alvorlig lever- eller nyreinsufficiens
* Hæmoragisk diatese eller koagulationsforstyrrelser såsom hæmofili og hypotrombinæmi
* Glucose-6-phosphatdehydrogenase-mangel (G6Pd-mangel)
* Methotrexat anvendt i doser >15 mg/uge (se pkt. 4.5)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Ligesom for andre trombocytfunktionshæmmende midler skal Orisantin, på grund af risiko for blødning, anvendes med forsigtighed hos patienter med øget risiko for blødning, og patienterne skal følges nøje for ethvert tegn på blødning, herunder okkult blødning.

Forsigtighed tilrådes hos patienter, som samtidig indtager anden medicin, som kan øge blødningsrisikoen, såsom trombocytfunktionshæmmende midler (f.eks. clopidogrel, ticlopidin) eller selektive serotonin genoptagelsesæmmere (SSRI'er), se pkt. 4.5.

Hovedpine eller migræneagtig hovedpine, der kan optræde specielt ved start af behandling med Orisantin, bør ikke behandles med analgetiske doser af acetylsalicylsyre.

Dipyridamol virker bl.a. som vasodilatator. Det skal anvendes med forsigtighed hos patienter med alvorlig koronarsklerose, inklusive ustabil angina og/eller nylig myokardieinfarkt, obstruktion af uddrivning fra venstre ventrikel eller hæmodynamisk instabilitet (f.eks. dekompenseret hjertesvigt).

Patienter, der behandles med regelmæssige orale doser af Orisantin, bør ikke yderligere få dipyridamol intravenøst. Klinisk erfaring tyder på, at patienter, der behandles med oralt dipyridamol, og som også har behov for farmakologisk stresstest med intravenøst dipyridamol, skal afbryde behandling med oralt dipyridamol 24 timer før stresstest.

Hos patienter med myastenia gravis kan justering af behandlingen være nødvendig efter ændringer i doseringen af dipyridamol (se pkt. 4.5).

Der er i få tilfælde rapporteret om en varierende mængde ukonjungeret dipyridamol (op til 70% af stenens tørvægt) i galdesten. Disse patienter var alle ældre, havde tegn på ascenderende cholangitis og havde været i oral dipyridamol behandling i flere år.Det er ikke påvist, at dipyridamol var den initierende faktor for dannelsen af galdesten hos disse patienter. Det er muligt, at bakteriel deglukuronidering af konjugeret dipyridamol i galden kan være den mekanisme, der er ansvarlig for tilstedeværelsen af dipyridamol i galdesten.

På grund af indholdet af acetylsalicylsyre bør Orisantin anvendes med forsigtighed hos patienter med astma, allergisk rinitis, nasalpolypper, kroniske eller hyppigt tilbagevendende dyspeptiske eller duodenale gener, nedsat nyre- eller leverfunktion (kontraindiceret ved alvorlige tilfælde, se pkt. 4.3).

Herudover tilrådes forsigtighed hos patienter, som er overfølsomme over for non-steroide antiinflammatoriske lægemidler.

Orisantin er ikke indiceret til anvendelse hos børn og unge. Der er en mulig sammenhæng mellem acetylsalicylsyre og Reyes syndrom ved anvendelse til børn. Reyes syndrom er en meget sjælden sygdom, som påvirker hjernen og leveren, og kan være dødelig. Derfor bør acetylsalicylsyre ikke gives til børn under 16 år, medmindre det er udtrykkelig indiceret (f.eks. ved Kawasakis sygdom).

Dosis af acetylsalicylsyre i Orisantin er ikke undersøgt i forbindelse med sekundær forebyggelse af myokardieinfarkt.

Forud for kirurgiske indgreb, som f.eks. tandudtrækning, hvor der er en forøget risiko for blødning, bør afbrydelse af behandling med Orisantin overvejes. Typisk bør behandlingen afbrydes 7 dage før operation.

Hjælpestoffer

Orisantin-kapsler indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Orisantin-kapsler indeholder sojalecithin (E322). Patienter, som er allergiske over for jordnødder eller soja, må ikke tage dette lægemiddel.

Orisantin-kapsler indeholder farvestofferne ponceau 4R (E124) og sunset yellow (E110), som kan medføre allergiske reaktioner.

Orisantin-kapsler indeholder også methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216), som kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Når dipyridamol anvendes i kombination med acetylsalicylsyre eller warfarin, skal der tages højde for forsigtighedsregler, advarsler og tolerance for disse produkter.

Det er vist, at acetylsalicylsyre øger virkningen af antikoagulanter (f.eks. coumarinderivater og heparin), trombocytfunktionshæmmende lægemidler (f.eks. clopidogrel, ticlopidin) og selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI’ere) og kan øge risikoen for blødning.

Acetylsalicylsyre kan forstærke virkningen af valproinsyre og phenytoin med mulig øget risiko for bivirkninger.

Metamizol kan reducere acetylsalicylsyres effekt på trombocytaggregationen ved samtidig indtagelse. Derfor bør denne kombination anvendes med forsigtighed hos patienter, som tager en lav dosis acetylsalicylsyre for kardioprotektion.

Gastrointestinale bivirkninger kan øges, når acetylsalicylsyre administreres samtidigt med NSAID’ere, kortikosteroider eller ved kronisk alkoholindtagelse. Tilføjelsen af dipyridamol til acetylsalicylsyre øger ikke forekomsten af hæmoragiske hændelser. Når dipyridamol blev administreret samtidig med warfarin, var blødningshyppigheden ikke større eller mere alvorlig end det, der sås, når warfarin blev administreret alene.

Dipyridamol øger adenosins plasmaniveau og kardiovaskulære virkninger. Justering af doseringen af adenosin bør derfor overvejes, hvis samtidig anvendelse af dipyridamol er påkrævet.

Dipyridamol kan øge den hypotensive virkning af antihypertensiva og kan modvirke cholinesterasehæmmeres anticholinesterase-virkning og derved potentielt forværre myastenia gravis.

Virkningen af hypoglykæmiske stoffer og methotrexats toksicitet kan øges ved samtidig administration af acetylsalicylsyre. Samtidig anvendelse af methotrexat >15 mg/uge er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved lavere ugentlige doser skal der udføres blodtælling i de første uger af behandlingen. Øget monitorering anbefales ved nedsat nyrefunktion samt hos ældre.

Acetylsalicylsyre kan nedsætte den natriuretiske virkning af spironolacton og hæmme virkningen af urikosuriske stoffer (f.eks. probenecid, sulphinpyrazon).

Der er nogen eksperimentel evidens for, at ibuprofen interfererer med acetylsalicylsyre-induceret hæmning af trombocyt-cyclooxygenase. Denne interaktion kan reducere den fordelagtige kardiovaskulære virkning af acetylsalicylsyre, men dokumentationen herfor er ikke konklusiv. Set i lyset af den kendte, øgede risiko for gastrointestinal toksicitet i forbindelse med kombination af NSAID og acetylsalicylsyre bør denne kombination undgås, hvor det er muligt. Når denne kombination er nødvendig, bør de gastrointestinale risici afvejes mod de kardiovaskulære risici.

Orisantin-kapsler bør ikke tages samtidig med alkohol, fordi alkohol kan øge udløsningsgraden for dipyridamol i lægemidler med en modificeret udløsning.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af dipyridamol og acetylsalicylsyre hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Fra begyndelsen af graviditetens 6. måned kan alle prostaglandinsyntesehæmmere herunder acetylsalicylsyre udsætte:

* *fosteret for:*
* kardiopulmonær toksicitet (med præmatur lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension)
* renal dysfunktion, som kan udvikle sig til nyresvigt med oligohydroamnios
* hæmning af trombocytfunktionen
* *moderen og den nyfødte ved slutningen af graviditeten for:*
* mulig forlænget blødningstid, en anti-aggregerende virkning, som kan forekomme selv med lave doser
* hæmning af uteruskontraktioner, som medfører forsinket eller forlænget fødsel.

Dette er reversibelt ved seponering af behandlingen.

Indtagelse af acetylsalicylsyre inden for 5 dage før fødselstermin giver en øget tendens til blødning hos moderen og fosteret/den nyfødte.

Orisantin bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Dipyridamol og salicylater udskilles i modermælk. Bivirkninger for det ammede barn kan ikke udelukkes. Derfor skal der træffes en afgørelse om, hvorvidt amningen skal afbrydes eller om behandling med Orisantin skal seponeres/undlades, idet der tages højde for fordelen for barnet ved amning og fordelen for moderen ved behandlingen.

Fertilitet

Fertilitetsstudier og studier, der omfatter den peri-postnatale periode er ikke udført med denne kombination.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Ingen anført.

**4.8 Bivirkninger**

 Der er anvendt to store forsøg (ESPS-2, PRoFESS), som inkluderede i alt 26.934 patienter, hvoraf 11.831 patienter blev behandlet med dipyridamol/acetylsalicylsyre, til fastlæggelse af bivirkningerne ved dipyridamol/acetylsalicylsyre. Herudover er der inkluderet hændelser fra spontane indberetninger, hvor fakta og evidens kvalificerede disse som bivirkninger.

På grund af kodningssystemets granularitet blev blødningshændelser fordelt over flere systemorganklasser (SOK). Der er derfor anført en opsummerende beskrivelse af blødning i tabel 1 nedenfor.

Tabel 1 Blødningshændelser opdelt i enhver blødning, større blødning, intrakraniel blødning og gastrointestinal blødning

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ESPS-2 | PRoFESS |
| Dipyridamol/ acetylsalicylsyre | Placebo | Dipyridamol/ acetylsalicylsyre |
| Patienter behandlet (N (%)) | 1.650 (100) | 1.649 (100) | 10.055 (100) |
| Gennemsnitlig eksponering (år) | 1,4 | 1,9 |
| Enhver blødning (%) | 8,7 | 4,5 | 5,3 |
| Større blødning (%) | 1,6 | 0,4 | 3,3 |
| Intrakraniel blødning (%) | 0,6 | 0,4 | 1,2\* |
| Gastrointestinal blødning (%) | 4,3 | 2,6 | 1,9 |
| \* PRoFESS: intrakraniel blødning (1,0%) og intraokulær blødning (0,2%) |

Bivirkningerne af dipyridamol/acetylsalicylsyre opdelt i henhold til systemorganklasser:

Hyppighed: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

***Systemorganklasse:***

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt**  |
| Blod og lymfe­system |  | Anæmi |  | Trombocy­topeni (fald i trombocyt­tal) Jern­mangel­anæmi som følge af okkult gastro­intestinal blødning |  |  |
| Immun­systemet |  | Overfølsom­heds­reaktionerUdslætUrticariaAlvorlig bronko­spasmeAngioødem |  |  |  |  |
| Nerve­systemet | HovedpineSvimmel­hed | Intrakraniel blødningMigræne­lignende ho­vedpine |  |  |  |  |
| Øjne |  |  | Øjen­blødning (intra­okulær blødning) |  |  |  |
| Hjerte  |  | Forværring af symptomer på koronar hjertesygdom (koronar­arterie syg­dom) Synkope  | Takykardi |  |  |  |
| Vasku­lære syg­domme |  |  | Hypo­tension Hede­ture |  |  |  |
| Luftveje, thorax og medi­astinum |  | Epistaxis |  |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Dyspepsi (epigastri­ske forstyr­relser)DiarréKvalmeAbdominale smerter | Opkastning(alvorlig)Gastro­intestinal blødning | Ulcus pepticum, Duodenalt ulcus | Erosiv ga­stritis |  |  |
| Hud og sub­kutane væv |  |  |  |  |  | Hudblød­ningKontusionEkkymoseHæmatom |
| Knogler, led, muskler og binde­væv |  | Myalgi |  |  |  |  |
| Under­søgelser |  |  |  |  |  | Forlænget blødnings­tid |
| Traumer, forgift­ninger og behand­lings­kompli­kationer |  |  |  |  |  | Blødning efter ind­greb Operations-­blødning |

Udover de bivirkninger, som er anført for dipyridamol/acetylsalicylsyre for de relevante enkeltstoffer, er der også de nedenfor anførte bivirkninger. Bivirkningerne er dog endnu ikke rapporteret for dipyridamol/acetylsalicylsyre.

**Dipyridamol:**

Følgende yderligere bivirkninger er rapporteret for dipyridamol alene:

Der er vist, at dipyridamol inkorporeres i galdesten (se pkt. 4.4).

**Acetylsalicylsyre:**

Følgende yderligere bivirkninger er rapporteret for acetylsalicylsyre alene:

*Blod og lymfesystem*

Dissemineret intravaskulær koagulation, koagulopati.

*Immunsystemet*

Anafylaktiske reaktioner (især hos patienter med astma).

*Metabolisme og ernæring*

Hypoglykæemi (børn), hyperglykæmi, tørst, dehydrering, hyperkaliæmi, metabolisk acidose, respiratorisk alkalose.

*Psykiske forstyrrelser*

Konfusion.

*Nervesystemet*

Uro, hjerneødem, letargi, krampe.

*Øre og labyrint*

Tinnitus, døvhed.

*Hjerte*

Arytmi.

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Dyspnø, gingival blødning, laryngealt ødem, hyperventilation, pulmonalt ødem, takypnø.

*Mave-tarm-kanalen*

Perforeret ulcus pepticum, perforeret duodenalt ulcus, melæna, hæmatemese, pankreatitis.

*Lever og galdeveje*

Hepatitis, Reyes syndrom.

*Hud og subkutane væv*

Erythema exsudativum multiforme.

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Rhabdomyolyse.

*Nyrer og urinveje*

Nyresvigt, interstitiel nefritis, renal papillær nekrose, proteinuri.

*Graviditet, pueperium og den perinatale periode*

Forlænget graviditet, forlænget fødsel, ”small for date” børn, dødfødsler, antepartum hæmoragi, postpartum hæmoragi.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Pyreksi, hypotermi.

*Undersøgelser*

Unormal leverfunktionstest, øget blodurinsyre (kan medføre urinsyregigtanfald), forlænget protrombintid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

På grund af dosis af dipyridamol i forhold til acetylsalicylsyre er det sandsynligt, at en overdosis vil være domineret af tegn og symptomer på en overdosis af dipyridamol.

På grund af det lave antal observationer er erfaring med overdosering af dipyridamol begrænset.

Der kan forventes symptomer som varmefølelse, hedeture, svedudbrud, forhøjet puls, rastløshed, følelse af svaghed, svimmelhed og klager over hjertesmerter. Der kan ses fald i blodtryk og takykardi.

Salicylatforgiftning er sædvanligvis associeret med plasmakoncentrationer >350 mg/l (2,5 mmol/l). De fleste dødsfald hos voksne forekom hos patienter, hos hvilke koncentrationen oversteg 700 mg/l (5,1 mmol/l). Det er ikke sandsynligt, at enkeltdoser under 100 mg/kg medfører alvorlig forgiftning.

Symptomer på en overdosis af salicylat omfatter almindeligvis opkastning, dehydrering, tinnitus, vertigo, døvhed, svedudbrud, varme ekstremiteter med bankende puls, øget respirationshastighed og hyperventilering. I de fleste tilfælde er der nogen grad af forstyrrelse i syre-base-balancen.

Hos voksne og børn over 4 år ses sædvanligvis en blandet respiratorisk alkalose og metabolisk acidose med normal eller høj arteriel pH (normal eller reduceret brintionkoncentration). Hos børn på 4 år eller derunder ses almindeligvis overvejende metabolisk acidose med lav arteriel pH (forhøjet brintiokoncentration). Acidose kan øge transporten af salicylat over blod-hjernebarrieren.

Ikke almindelige symptomer på salicylatforgiftning omfatter hæmatemese, hyperpyreksi, hypoglykæmi, hypokaliæmi, trombocytopeni, forhøjet INR/PTR, intravaskulær koagulation, nyresvigt og non-kardielt pulmonalt ødem. Symptomer fra centralnervesystemet omfattende konfusion, desorientering, koma og kramper forekommer mindre hyppigt hos voksne end hos børn.

Svimmelhed og tinnitus kan, især hos ældre patienter, være symptomer på en overdosis.

Behandling

Administration af xanthinderivater (f.eks. aminophyllin) kan modvirke den hæmodynamiske virkning af en overdosis af dipyridamol. På grund af den omfattende vævsdistribution og den overvejende elimination via leveren vil dipyridamol sandsynligvis ikke kunne fjernes ved forcerede eliminationsmetoder.

Ved salicylatforgiftning bør der administreres aktivt kul til voksne inden for 1 time efter indtagelse af mere end 250 mg/kg. Plasmasalicylatkoncentrationen bør måles selvom sværhedsgraden af forgiftningen ikke kan bestemmes ud fra dette alene, og der skal tages højde for de kliniske og biokemiske tegn. Eliminationen øges ved alkalinisering af urinen, som opnås ved administration af 1,26% natriumhydrogencarbonat. Urinens pH-værdi skal monitoreres. Metabolisk acidose korrigeres med intravenøs natriumhydrogencarbonat 8,4% (kontroller først serumkalium). Forceret diurese bør ikke anvendes, da det ikke øger salicylatudskillelsen og kan medføre pulmonalt ødem.

Hæmodialyse er førstevalgsbehandling ved alvorlig forgiftning og bør overvejes hos patienter med plasmasalicylatkoncentrationer >700 mg/l (5,1 mmol/l) eller lavere koncentrationer associeret med alvorlige kliniske eller metaboliske tegn. Patienter under 10 år eller over 70 år har en øget risiko for salicylatforgiftning og kan kræve dialyse på et tidligere tidspunkt.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: B 01 AC 30. Antitrombotiske midler; trombocytaggregationshæmmere excl. heparin, kombinationer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

 Den antitrombotiske virking af kombintionen dipyridamol/acetylsalicylsyre er baseret på de forskellige biokeiske mekanismer, der er involveret.

Acetylsalicylsyre inaktiverer irreversibelt enzymet cyclooxygenase i trombocytter og forhindrer derved produktionen af tromboxan A2, der er en kraftig inducer af trombocytaggregation og vasokonstriktion.

Farmakodynamisk virkning

Dipyridamol hæmmer optagelsen af adenosin i erythrocytter, trombocytter og endotelceller in vitro og in vivo. Hæmningen stiger til ca. 80% ved maksimum og er dosisafhængig ved terapeutiske koncentrationer (0,5-2 mikrogram/ml). Følgeligt er der en en øget koncentation af adenosin lokalt, som påvirker trombocyt A2-receptoren og stimulerer trombocytadenylatcyclase, hvorved niveauerne af trombocyt cAMP stiger.

Således hæmmes trombocytaggregationen som svar på forskellige stimuli som f.eks. trombocytaktiverende faktor (PAF), kollagen og adenosindiphosphat (ADP). Nedsat trombocytaggregation reducerer trombocytforbruget hen mod normale niveauer. Herudover har adenosin en vasodilaterende virkning, og dette er en af de mekanismer, med hvilke dipyridamol medfører vasodilatation.

Hos apoplektiske patienter er det også vist, at dipyridamol reducerer densiteten af protrombotiske overfladeproteiner (PAR-1: trombinreceptor) på trombocytter samt reducerer niveauer af c-reaktivt protein (CRP) og von willebrand faktor (vWF). In vitro undersøgelser har vist, at dipyridamol selektivt hæmmer inflammatoriske cytokiner (MCP-1 og MMP-9) fra trombocyt-monocytinteraktion. Dipyridamol hæmmer phosphodiesterase (PDE) i forskellige væv.

Mens hæmningen af cAMP-PDE er svag, hæmmer terapeutiske niveauer af dipyridamol cGMP-PDE, hvorved stigningen i cGMP produceret af EDRF (endotelderiveret relakserende faktor, identificeret som nitrogenoxid (NO)), øges.

Dipyridamol øger udløsningen af t-PA fra mikrovaskulære endotelceller og er vist at forstærke endotelcellernes antitrombotiske egenskaber på trombedannelse på tilknyttet subendotelmatrix på en dosisafhængig måde. Dipyridamol er en kraftig antioxidant for oxy- og peroxyradikaler.

Dipyridamol stimulerer også biosyntesen og endotelets frigivelse af prostacyclin og reducerer trombogeniciteten af subendoteliale strukturer ved at øge koncentrationen af den beskyttende mediator 134-HODE (13-hydroxyoctadecadiensyre).

Medens acetylsalicylsyre kun hæmmer trombbocytaggregtion, hæmmer dipyridamol desuden trombocytaktivering og adhæsion. Der kan derfor forventes en yderligere fordel ved kombiantion af disse to lægemidler.

**Kliniske forsøg:**

Dipyridamol/acetylsalicylsyre blev undersøgt i et dobbeltblindet, placebokontrolleret, 24‑måneders studie (**E**uropean **S**troke **P**revention **S**tudy **2** (**ESPS2**), i hvilket 6.602 patienter havde iskæmisk apopleksi eller transitorisk iskæmisk attak (TIA) inden for 3 måneder før inklusion. Patienterne blev randomiseret til en af fire behandlingsgrupper: ASA/depotformulering af dipyridamol 25 mg/200 mg, depotformulering af dipyridamol (ER-DP) 200 mg alene, ASA 25 mg alene eller placebo. Patienterne fik én kapsel to gange dagligt (morgen og aften). Effektvurderingen omfattede analyser af apopleksi (fatal eller nonfatal) og død (uanset årsag), som blev bekræftet af en blindet morbiditets- og mortalitetsvurderingsgruppe. I ESPS-2 dipyridamol/acetylsalicylsyre-gruppen reduceredes risikoen for apopleksi med 22,1% i forhold til ASA 50 mg/dag alene (p=0,008) og reducerede risikoen for apopleksi med 24,4% i forhold til dipyridamol depotformulering 400 mg/dag alene (p=0,002). Dipyridamol/acetylsalicylsyre reducerede risikoen for apopleksi med 36,8% i forhold til placebo (p<0,001).

Resultaterne fra ESPS-2-studiet understøttes af **E**uropean/Australasian **S**troke **P**revention in **R**eversible **I**schaemia **T**rial **(ESPRIT)** studiet[112], som undersøgte en kombinationsbehandling med diypridamol 400 mg dagligt (83% af patienterne blev behandlet med depotformuleringen af dipyridamol) og ASA 30-325 mg dagligt. I alt blev 2.739 patienter efter iskæmisk apopleksi af arteriel oprindelse inkluderet i armen med ASA alene (n=1.376) og kombinationen ASA plus dipyridamol (n=1.363). Det primære effektmål var blandingen af død uanset vaskulære årsager, ikke-dødelig apopleksi, ikke-dødelig myokardieinfarkt (MI) eller komplikationer med større blødning. Patienterne i ASA plus dipyridamol-gruppen udviste en risikoreduktion på 20% (p<0,05) for det primære effektmål i forhold til patienterne i ASA alene-gruppen (12,7% vs. 15,7%; *hazard ratio* [HR] 0,80, 95% CI 0,66-0,98).

PRoFESS (**PR**eventi**o**n Regimen **F**or **E**ffectively avoiding **S**econd **S**trokes)-studiet var et randomiseret, parallelgruppe, internationalt, dobbeltblindet, double-dummy, aktivt og placebokontrolleret, 2x2 faktorielt studie til sammenligning af dipyridamol/acetylsalicylsyre og clopidogrel og telmisartan med matchende placebo til forebyggelse af apopleksi hos patienter, som tidligere havde haft iskæmisk apopleksi af nonkardioembolisk oprindelse. I alt 20.332 patienter blev randomiseret til dipyridamol/acetylsalicylsyre (n=10.181) eller clopidogrel (n=10.151), begge givet som standardbehandling. Det primære effektmål var tiden til første tilbagevendende apopleksi uanset type.

Forekomsten af den primære effektmål var ens i begge behandlingsgrupper (9,0% for dipyridamol/acetylsalicylsyre vs. 8,8% for clopidogrel; HR 1,01, 95% CI 0,92-1,11).

Der var ingen signifikant forskel mellem dipyridamol/acetylsalicylsyre og clopidogrel-behandlingsgrupper med hensyn til flere andre vigtige præspecificerede effektmål, inklusive blandingen af tilbagevendende apopleksi, myokardieinfarkt eller død som følge af vaskulære årsager (13,1% i begge behandlingsgrupper; HR 0,99, 95% CI 0,92-1,07) og blandingen af tilbagevendende apopleksi eller større hæmoragiske hændelser (11,7% for dipyridamol/acetylsalicylsyre vs. 11,4% for clopidogrel; HR 1,03, 95% CI 0,95-1,11). Det funktionelle neurologiske resultat 3 måneder efter tilbagevendende apopleksi blev vurderet ved hjælp af Modified Rankin Scale (MRS), og der sås ingen signifikant forskel i fordelingen af MRS mellem dipyridamol/acetylsalicylsyre og clopidogrel (p=0,3073 ved Cochran-Armitage test for lineær trend).

Flere patienter, der blev randomiseret til ASA+ER-DP (4,1%) end til clopidogrel (3,6%), oplevede en større hæmoragisk hændelse (HR=1,15; 95% CI 1,00, 1,32; p=0,0571). Forskellen mellem behandlingsgrupperne var hovedsagelig en følge af højere forekomst af ikke-livstruende hæmoragiske hændelser i ASA+ER-DP-gruppen (2,9%) end i clopidogrel-gruppen (2,5%), medens forekomsten af livstruende hæmoragiske hændelser var ens i begge grupper (128 patienter vs. 116 patienter). Den totale forekomst af intrakraniel blødning var højere i ASA+ER-DP-gruppen (1,4%) end i clopidogrel-gruppen (1,0%) resulterende i HR på 1,42 (95% CI 1,11, 1,83) med en p-værdi på 0,0062. Forskellen mellem behandlingsgrupperne skyldes hovedsagelig den højere forekomst af hæmoragisk apopleksi i ASA+ER-DP-gruppen (0,9% vs. clopidogrel 0,5%).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Der er ingen nævneværdig farmakokinetisk interaktion mellem depotpellets af dipyridamol og acetylsalicylsyre. Derfor afspejles Orisantins farmakokinetik af de enkelte komponenters farmakokinetik.

**Dipyridamol**

(De fleste farmakokinetiske data vedrører raske frivillige forsøgspersoner)

For dipyridamol er der dosislinearitet for alle terapeutiske doser.

Til langtidsbehandling blev der udviklet kapsler med pellets med modificeret udløsning af dipyridamol. Den pH-afhængige opløselighed af dipyridamol, som forhindrer udløsning i de nedre dele af mave-tarm-kanalen (hvor depotformuleringer stadig udløser den aktive substans), blev overvundet ved kombination med vinsyre. Den modificerede udløsning opnås ved en diffusionsmembran, der sprayes på pellets.

Forskellige kinetiske studier ved steady state viste, at alle farmakokinetiske parametre, som er egnede til at karakterisere de farmakokinetiske egenskaber af formuleringer med modificeret udløsning er enten ækvivalente eller noget forbedrede for dipyridamol‑kapsler med modificeret udløsning administreret to gange dagligt i forhold til dipyridamol‑tabletter administreret tre gange dagligt/fire gange dagligt: Biotilgængeligheden er lidt større, maksimale plasmakoncentrationer er ens, dalkoncentrationer er betydeligt højere og fluktuationer i maksimale dalkoncentrationer er reduceret.

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed er ca. 70%. Ved første passage fjernes ca. 1/3 af den administrerede dosis og en næsten fuldstændig absorption af dipyridamol efter administration af kapsler med modificeret udløsning af acetylsalicylsyre kan forventes.

Maksimale plasmakoncentrationer af dipyridamol efter en daglig dosis på 400 mg acetylsalicylsyre (givet som 200 mg to gange dagligt) opnås 2-3 timer efter administration. Der er ingen relevant virkning af føde på dipyridamols farmakokinetik i kapsler med modificeret udløsning af acetylsalicylsyre.

Fordeling

På grund af den høje lipofilitet, log P 3,92 (n-octanol/0.1n, NaOH), distribueres dipyridamol til mange organer.

Hos dyr distribueres dipyridamol fortrinsvist til leveren, herefter til lunger, nyrer, milt og hjerte. Selvom den foretrukne distribution af dipyridamol hos mennesker ikke er undersøgt, har der været mange indberetninger om den overvejende tilstedeværelse i lever, nyrer og hjerte hos mennesker efter oral administration.

Det tilsyneladende fordelingsvolumen i det centrale fordelingsrum (Vc) er ca. 5 l (svarende til plasmavolumen). Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state er ca. 100 l, hvilket afspejler distribution til forskellige fordelingsrum.

Lægemidlet krydser ikke blod-hjerne-barrieren i signifikant grad.

Dipyridamols proteinbinding er ca. 97-99%. Det er primært bundet til alpha 1-syre glycoprotein og albumin.

I kraft af tilstedeværelsen af BCPR, en aktiv lægemiddeloptagelsestransporter i human placenta, kan dipyridamol overføres til fosteret.

Biotransformation

Dipyridamols biotransformation foregår i leveren. Dipyridamol metaboliseres primært ved konjugation til glukuronsyre og danner hovedsageligt et monoglukuronid og kun en lille mængde diglukuronid. I plasma er ca. 80% af den totale mængde tilstede som modersubstans og 20% som monoglukuronid. Dipyridamols plasmaglukuronider er væsentligt lavere end dipyridamols.

Elimination

Den dominerende halveringstid ved oral administration er ca. 40 minutter, som det er tilfældet ved i.v. administration.

Den renale udskillelse af modersubstansen er ubetydelig (<0,5%). Udskillelsen af glukuronidmetabolitten via urinen er lav (5%), og metabolitterne udskilles hovedsageligt (ca. 95%) via galden med fæces med nogen evidens for enterohepatisk recirkulation.

Den totale clearance er omtrent 250 ml/min. og den gennemsnitlige residenstid (MRT) er ca. 11 timer (hvilket er resultatet af en intrinsisk MRT på 6,4 timer og en gennemsnitlig absorptionstid på 4,6 timer).

Ligesom ved i.v. administration ses en forlænget terminal eliminationshalveringstid på ca. 13 timer.

Den terminale eliminationsfase er af relativ ringe betydning, da den repræsenterer en lille del af total AUC, hvilket er dokumenteret ved det faktum, at steady state opnås i løbet af 2 dage med dosering to gange dagligt af kapsler med modificeret udløsning. Der er ingen signifikant akkumulering af lægemidlet ved gentagne doser.

Kinetik hos ældre

Plasmakoncentrationen af dipyridamol (bestemt som AUC) hos ældre personer (>65 år) var ca. 50% højere ved tabletbehandling og ca. 30% højere ved administration af dipyridamol/acetylsalicylsyre-kapsler med modificeret udløsning end hos unge (<55 år) personer. Forskellen skyldes hovedsageligt nedsat clearance. Absorptionen synes at være ens.

Tilsvarende stigninger i plasmakoncentrationen sås hos ældre patienter i ESPS-2-studiet for dipyridamol‑kapsler med modificeret udløsning samt for dipyridamol/acetylsalicylsyre.

Kinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion

Da den renale udskillelse er meget lav (5%), forventes der ingen ændring af farmakokinetikken ved nyreinsufficiens. I ESPS-2-forsøget sås der, hos patienter med kreatininclearance i området fra ca. 15 ml/min til >100 ml/min, ingen ændringer i dipyridamols farmakokinetik eller dets glukuronidmetabolitter, når data blev korrigeret for forskelle i alder.

Kinetik hos patienter med nedsat leverfunktion

Patienter med leverinsufficiens udviser ingen ændring i plasmakoncentrationen af dipyridamol, men en stigning i (farmakodynamisk lavaktive) glukuronider. Ikke-restriktiv dosering af dipyridamol tilrådes, så længe der ikke er klinisk evidens for leversvigt.

**Acetylsalicylsyre**

Absorption

Efter oral administration absorbers acetylsalicylsyre hurtigt og fuldstændigt i mave‑tarm‑kanalen.

Ca. 30% af dosis af acetylsalicylsyre hydrolyseres præsystemisk til salicylsyre. Efter en daglig dosis på 50 mg acetylsalicylsyre fra dipyridamol/acetylsalicylsyre (givet som 25 mg 2 gange dagligt) opnås maksimal plasmakoncentration 30 minutter efter hver dosis, og maksimal plasmakoncentration ved steady state steg til ca. 360 ng/ml for acetylsalicylsyre. Den maksimale plasmakoncentration af salicylsyre opnås efter 60-90 minutter og stiger til ca. 1.100 ng/ml. Der er ingen relevant virkning af føde på acetylsalicylsyres farmakodynamik i Orisantin.

Fordeling

Acetylsalicylsyre omdannes hurtigt til salicylat, men er den overvejende form af lægemidlet i plasma de første 20 minutter efter oral administration.

Plasmakoncentrationen af acetylsalicylsyre falder hurtigt med en halveringstid på ca. 15 minutter. Dens største metabolit, salicylsyre, er i høj grad bundet til proteiner, og dens binding er koncentrationsafhængig (nonlineær). Ved lave koncentrationer (<100 μg/ml) er ca. 90% af salicylsyre bundet til albumin. Salicylater fordeles ekstensivt til alle væv og kropsvæsker, inklusive centralnervesystemet, brystmælk og føtalt væv.

Biotransformation

Acetylsalicylsyre metaboliseres hurtigt af nonspecifikke esteraser til salicylsyre. Salicylsyre metaboliseres til salicylurinsyre, salicylphenolglukuronid, salicylacylglukuronid og i mindre grad til gentisinsyre og gentisurinsyre. Dannelsen af de største metabolitter salicylurinsyre og salicylphenolglukuronid mættes hurtigt og følger Michaelis-Menten-kinetikken. De øvrige metaboliseringsveje er første-ordens processer.

Elimination

Acetylsalicylsyre har en eliminationshalveringstid i plasma på 15-20 minutter. Den største metabolit salicylsyre har en eliminationshalveringstid på 2-3 timer ved lave doser (f.eks. 325 mg), som kan stige til 30 timer ved højere doser som følge af den nonlineære metabolisme og plasmaproteinbinding.

Mere end 90% af acetylsalicylsyre udskilles som metabolitter via nyrerne. Fraktionen af salicylsyre, der udskilles uomdannet i urinen, stiger med stigende dosis og den renale clearance af totalsalicylat stiger også med stigende pH i urinen.

Kinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion: Acetylsalicylsyre skal undgås hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (glomerulær filtrationshastighed under 10 ml/min). Der er rapporteret en stigning i total plasmakoncentration og i ubundet fraktion af salicylsyre.

Kinetik hos patienter med nedsat leverfunktion
Nedsat leverfunktion: Acetylsalicylsyre skal undgås hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens. Der er rapporteret en stigning i ubundet fraktion af salicylsyre.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Dipyridamol og acetylsalicylsyre er hver for sig indgående blevet undersøgt i dyremodeller, og der er ikke observeret kliniske signifikante tegn ved doser, der er ækvivalente med terapeutiske doser hos mennesker. I forsøg med rotter sås føtotoksiske og teratogene virkninger med acetylsalicylsyre ved høje maternotoksiske doser. Der indgik ingen toksikokinetiske vurderinger i disse studier.

Forsøg med lægemiddelkombinationen dipyridamol/acetylsalicylsyre i forholdet 1:4 afslørede additive men ingen forstærkende tokiske virkninger. Et enkeltdosis-forsøg med rotter med dipyridamol/acetylsalicylsyre i forholdet 1:0,125 gav resultater, som var sammenlignelige med forsøget med kombinationen i forholdet 1:4.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dipyridamol pellets:

Vinsyre

Hypromellose

Acaciegummi

Talcum

Povidon

Methacrylsyre-methylmethacrylatcopolymer (1:2)

Hypromellosephthalat

Dimethicon 350

Triacetin

Stearinsyre

Acetylsalicylsyre-tablet:

Cellulose, mikrokrystallinsk

Lactose

Majsstivelse, prægelatineret

Silica, kolloid vandfri

Stearinsyre

Polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Talcum

Quinolingult aluminiumlak (E104)

Sojalecithin (E322)

Xanthangummi (E415)

Kapselskal:

Gelatine

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat (E216)

Ponceau 4R (E124)

Patent blue V (E131)

Quinolingult (E104)

Sunset yellow (E110)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 2 år.

Efter første åbning af beholderen: 50 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forhold vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Hvide HDPE-beholdere med børnesikret låg indeholdende et tørremiddel fremstillet af molekylære sigter.

Pakningsstørrelser: 30, 30 (lægemiddelprøve), 50, 60 (2x30), 100 (2x50).

Hvide, HDPE-beholdere med børnesikret låg indeholdende et tørremiddel fremstillet af silica-gel.

Pakningsstørrelser: 50, 60 og 100 (2x50).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

 **Repræsentant**

Orion Pharma A/S,

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 48882

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 28. september 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 5. november 2021