



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ASS HEXAL® plus Dipyridamol 25 mg/200 mg, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 25 mg Acetylsalicylsäure und 200 mg Dipyridamol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 29,2 mg Lactose, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja), Ponceau 4R und Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1 Hartkapsel enthält Acetylsalicylsäure mit normaler Freisetzung und Dipyridamol mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Hartkapsel mit orangefarbenem Oberteil und weiß bis gebrochen weißem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene einschließlich ältere Patienten
Die empfohlene Dosis ist 1 Hartkapsel 2-mal täglich, für gewöhnlich 1 Hartkapsel am Morgen und 1 Hartkapsel am Abend.

Kinder und Jugendliche

ASS HEXAL plus Dipyridamol wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit und Dosierung nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen.

Alternative Behandlungsweise bei unerträglichen Kopfschmerzen

Im Falle unerträglicher Kopfschmerzen zu Behandlungsbeginn kann auf 1 Hartkapsel vor dem Zu-Bett-Gehen und niedrig dosierte Acetylsalicylsäure 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 1 Woche.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Aufgrund der Acetylsalicylsäure-Komponente ist ASS HEXAL plus Dipyridamol bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Aufgrund der Acetylsalicylsäure-Komponente ist ASS HEXAL plus Dipyridamol bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Hartkapseln sollten als Ganzes unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

ASS HEXAL plus Dipyridamol Hartkapseln sollten nicht zur gleichen Zeit mit einem alkoholischen Getränk eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Salicylate, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Ponceau 4R, Gelborange S, Erdnuss, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- hämorrhagischer Schlaganfall in der Vorgeschichte
- Magenbeschwerden oder Patienten, die bei einer vorausgegangenen Anwendung dieses Arzneimittels an Magenschmerzen litten
- aktive Magen- und Zwölffingerdarm-Geschwüre und/oder gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4.)
- schwere Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion
- hämorrhagische Diathese oder Gerinnungsstörungen wie Hämophilie und Hypoprothrombinämie
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel)
- Anwendung von > 15 mg Methotrexat/ Woche (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Thrombozytenaggregationshemmern sollte ASS HEXAL plus Dipyridamol aufgrund des Blutungsrisikos mit Vorsicht bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko eingesetzt werden. Die Patienten sollten sorgfältig auf Blutungsanzeichen, einschließlich Zeichen okkulterer Blutungen, beobachtet werden.

Vorsicht ist angebracht, wenn Patienten zusätzlich Medikamente einnehmen, die das Blutungsrisiko erhöhen können wie Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Clopidogrel, Ticlopidin) oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), siehe Abschnitt 4.5.

Kopfschmerzen oder migräneartige Kopfschmerzen, die insbesondere zu Therapiebeginn mit ASS HEXAL plus Dipyridamol auftreten können, dürfen nicht mit analgetischen Dosierungen von Acetylsalicylsäure behandelt werden.

Neben anderen Eigenschaften wirkt Dipyridamol als Vasodilatator. Es sollte vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung, einschließlich instabiler Angina pectoris und/oder vor kurzem durchgemachtem Myokardinfarkt, linksventrikulärer Ausflussbehinderung oder hämodynamischer Instabilität (z. B. dekompensierte Herzinsuffizienz).

Patienten, die mit regelmäßigen oralen Dosen von ASS HEXAL plus Dipyridamol behandelt werden, sollten kein zusätzliches intravenöses Dipyridamol erhalten. Die klinische Erfahrung zeigt, dass Patienten, die mit oralem Dipyridamol behandelt werden und auch einen pharmakologischen Belastungstest mit intravenösem Dipyridamol benötigen, 24 Stunden vor dem Belastungstest Arzneimittel, die orales Dipyridamol enthalten, absetzen sollten.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis kann eine Anpassung der Therapie nach Veränderungen der Dipyridamol-Dosierung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Es wurde eine kleine Anzahl von Fällen berichtet, bei denen unkonjugiertes Dipyridamol in unterschiedlichem Ausmaß in Gallensteinen eingebaut wurde (bis zu 70 % des Trockengewichtes des Steines). Alle diese Patienten waren älter, hatten eine nachgewiesene aufsteigende Cholangitis; ferner waren sie bereits seit einigen Jahren mit oralem 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.

Aufgrund seines Acetylsalicylsäure-Anteils sollte ASS HEXAL plus Dipyridamol nur vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis, Nasenpolypen, chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölf-



fingerring-Beschwerden, Nieren- und Leberfunktionsstörungen (bei schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen kontraindiziert, siehe Abschnitt 4.3).

Außerdem sollten Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen nichtsteroidale Antiphlogistika vorsichtig behandelt werden.

ASS HEXAL plus Dipyridamol ist nicht indiziert für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Es besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen der Einnahme von Acetylsalicylsäure und dem Reye-Syndrom bei Kindern. Das Reye-Syndrom ist eine sehr seltene Erkrankung, die Gehirn und Leber befallen und tödlich verlaufen kann. Aus diesem Grund sollte Acetylsalicylsäure Kindern unter 16 Jahren nicht gegeben werden, außer dies ist ausdrücklich indiziert (z. B. für die Kawasaki-Krankheit).

Die in ASS HEXAL plus Dipyridamol enthaltene Acetylsalicylsäure-Dosis wurde bisher nicht zur Sekundärprävention des Myokardinfarkts untersucht.

Vor chirurgischen Eingriffen, z. B. Zahnextraktion, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, sollte ein Absetzen der Behandlung mit ASS HEXAL plus Dipyridamol in Betracht gezogen werden. In der Regel sollte die Behandlung 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ASS HEXAL plus Dipyridamol nicht einnehmen.

ASS HEXAL plus Dipyridamol Hartkapseln enthalten die Farbstoffe Ponceau 4R und Gelborange S, die allergische Reaktionen verursachen können.

ASS HEXAL plus Dipyridamol Hartkapseln enthalten außerdem Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), die Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure oder mit Warfarin angewandt wird, müssen die Anweisungen zu Vorsichtsmaßnahmen, Warnhinweisen und Verträglichkeit für diese Präparate beachtet werden.

Es wurde gezeigt, dass Acetylsalicylsäure die Wirkung von Antikoagulanzen (z. B. Coumarin-Derivate und Heparin), Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Clopi-

dogrel, Ticlopidin) und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) erhöht und möglicherweise das Blutungsrisiko erhöht.

Acetylsalicylsäure kann die Wirkung von Valproinsäure und Phenytoin mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für Nebenwirkungen verstärken.

Gastrointestinale Nebenwirkungen können zunehmen, wenn Acetylsalicylsäure gleichzeitig mit NSARs, Kortikosteroiden oder bei chronischem Alkoholkonsum verabreicht wird. Die zusätzliche Gabe von Dipyridamol zu Acetylsalicylsäure erhöht das Auftreten von Blutungen nicht. Als Dipyridamol zusammen mit Warfarin eingesetzt wurde, waren Anzahl und Schweregrad von Blutungen nicht größer als bei einer Monotherapie mit Warfarin.

Dipyridamol erhöht die Plasmaspiegel und die kardiovaskuläre Wirkung von Adenosin. Eine Anpassung der Adenosin-Dosierung sollte daher erwogen werden, wenn die Anwendung von Dipyridamol unvermeidbar ist.

Dipyridamol kann die hypotensive Wirkung von Antihypertonika verstärken und den Anticholinesterase-Effekt von Cholinesterasehemmern aufheben und dadurch möglicherweise eine Myasthenia gravis verstärken.

Die Wirkung von Antidiabetika und die Toxizität von Methotrexat kann durch die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure erhöht werden. Die gleichzeitige Anwendung von > 15 mg Methotrexat/Woche ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei niedrigeren Dosierungen sollte in den ersten Wochen der Behandlung wöchentlich das Blutbild überprüft werden. Eine verstärkte Überwachung wird bei eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei älteren Patienten empfohlen.

Acetylsalicylsäure kann die natriuretische Wirkung von Spironolacton verringern und die Wirkung von Urikosurika (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon) hemmen.

Es gibt experimentelle Hinweise, dass Ibuprofen die durch Acetylsalicylsäure induzierte Hemmung der Thrombozyten-Cyclooxygenase stört. Diese Wechselwirkung könnte die positive kardiovaskuläre Wirkung von Acetylsalicylsäure reduzieren, jedoch sind die Beweise hierfür nicht schlüssig. Ferner sollte in Anbetracht des bekanntermaßen erhöhten Risikos für gastrointestinale Toxizität bei einer Co-Medikation von NSARs und Acetylsalicylsäure diese Kombination möglichst vermieden werden. Wenn eine solche Kombination notwendig ist, sollten gastrointesti-

nale und kardiovaskuläre Risiken gegeneinander abgewogen werden.

ASS HEXAL plus Dipyridamol Hartkapseln sollten nicht gleichzeitig mit Alkohol eingenommen werden, da Alkohol die Geschwindigkeit der Freisetzung von Dipyridamol aus der Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung erhöhen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten für die Anwendung von Dipyridamol und Acetylsalicylsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Ab dem 6. Schwangerschaftsmonat können alle Prostaglandinsynthesehemmer inklusive Acetylsalicylsäure

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann
 - Hemmung der Thrombozytenfunktion
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Die Einnahme von Acetylsalicylsäure innerhalb von 5 Tagen vor dem geschätzten Geburtstermin verursacht eine erhöhte Blutungsneigung bei der Mutter und dem Fetus/Neugeborenen.

ASS HEXAL plus Dipyridamol wird nicht empfohlen während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten.

Stillzeit

Dipyridamol und Salicylate gehen in die Muttermilch über. Unerwünschte Wirkungen auf den Säugling können nicht ausgeschlossen werden. Deshalb sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen eingestellt wird oder ob die Therapie mit ASS HEXAL plus Dipyridamol unterbrochen/abgebrochen werden sollte.



Fertilität

Es wurden mit der Kombination keine Fertilitätsstudien und Studien für die peri- oder postnatale Phase durchgeführt.

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

Keine angeben.

4.8 Nebenwirkungen

Für die Definition des Nebenwirkungsprofils von Dipyridamol/Acetylsalicylsäure wurden 2 umfangreiche klinische Studien (ESPS-2, PRoFESS) mit insgesamt 26.934 Patienten, wovon 11.831 Patienten der Dipyridamol/Acetylsalicylsäure-Behandlung zugeteilt wurden, herangezogen. Zusätzlich wurden aus Spontanberichten diejenigen Ereignisse berücksichtigt, die aufgrund von Tatsachen und Evidenz als Nebenwirkung bezeichnet wurden.

Aufgrund der Struktur des Kodierungssystems sind Blutungsereignisse über verschiedene Systemorganklassen verteilt. Deswegen folgt eine zusammenfassende Übersicht über die **Blutungen** in Tabelle 1 unten.

Nebenwirkungen von Dipyridamol/Acetylsalicylsäure nach Systemorganklasse

Häufigkeit

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die für Dipyridamol/Acetylsalicylsäure aufgeführt

sind, wurden für die relevanten Monosubstanzen auch die unten aufgeführten Nebenwirkungen ermittelt, aber noch nicht für Dipyridamol/Acetylsalicylsäure berichtet.

Dipyridamol

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Dipyridamol-Monotherapie waren wie folgt:

Nachweis von Dipyridamol in Gallensteinen (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Acetylsalicylsäure-Monotherapie waren wie folgt:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
disseminierte intravasale Gerinnung, Blutgerinnungsstörung

Erkrankungen des Immunsystems
anaphylaktische Reaktionen (insbesondere bei Patienten mit Asthma bronchiale)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Hypoglykämie (insbesondere bei Kindern), Hyperglykämie, Durstgefühl, Dehydratation, Hyperkaliämie, metabolische Azidose, respiratorische Alkalose

Psychiatrische Erkrankungen
Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems
Agitation, Hirnödem, Lethargie, Konvulsionen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Tinnitus, Taubheit

Herzerkrankungen
Arrhythmie

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Dyspnoe, Zahnfleischbluten, Larynxödem, Hyperventilation, Lungenödem, Tachypnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Perforation eines Magen- oder Duodenal- ulcus, Meläna, Hämatemesis, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen
Hepatitis, Reye-Syndrom

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes
Erythema exsudativum multiforme

Skelettmuskulatur- und Bindegewebser- krankungen
Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nierenversagen, interstitielle Nephritis, Nie- renpapillennekrose, Proteinurie

Schwangerschaft, Wochenbett und peri- natale Erkrankungen
Verlängerung der Schwangerschaft, Ge- burtsverzögerung, für Gestationsalter zu kleines Neugeborenes, Totgeburt, post- oder präpartale Blutung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verabreichungsort
Pyrexie, Hypothermie

Untersuchungen
abnormaler Leberfunktionstest, Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut (mit der möglichen Folge eines Gichtanfalls), Ver- längerung der Prothrombinzeit

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Propyl- 4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) können Über- empfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreak- tionen, hervorrufen.

Ponceau 4R und Gelborange S können allergische Reaktionen hervorrufen.

(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja) kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwir- kungen

Die Meldung des Verdachts auf Neben- wirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nut- zen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimit- tels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi- zinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

Tabelle 1: Blutungen aufgeteilt in alle Blutungen, schwere Blutungen, intrakranielle und gastro- intestinale Blutungen

	ESPS-2		PRoFESS
	Dipyridamol/Ace- tylsalicylsäure	Placebo	Dipyridamol/Ace- tylsalicylsäure
behandelte Patienten (N [%])	1.650 (100)	1.649 (100)	10.055 (100)
mittlere Exposition (Jahre)	1,4		1,9
alle Blutungen (%)	8,7	4,5	5,3
schwere Blutungen (%)	1,6	0,4	3,3
intrakranielle Blutungen (%)	0,6	0,4	1,2*
gastrointestinale Blutungen (%)	4,3	2,6	1,9

* PRoFESS: intrakranielle Blutung (1,0 %) und intraokulare Blutung (0,2 %)



Tabelle 2: Nebenwirkungen von Dipyridamol/Acetylsalicylsäure nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt*
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		Anämie	Thrombozytopenie, Eisenmangelanämie aufgrund okkulten gastrointestinaler Blutung		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautausschlag, Urtikaria, schwere Bronchospasmen, Angioödem			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	intrakranielle Blutungen, migräneartiger Kopfschmerz			
Augenerkrankungen			Blutungen am Auge (intraokulare Blutung)		
Herzkrankungen		Verschlechterung der Symptome der koronaren Herzkrankheit, Synkope	Tachykardie		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie (Magenbeschwerden), Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, (schwere) Magen-Darm-Blutungen	Magen- und Duodenalulzera	erosive Gastritis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Hautblutungen, Kontusion, Ekchymosen, Hämatom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie			
Untersuchungen					Verlängerung der Blutungszeit
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					verstärkte Blutung nach Operationen oder sonstigen Eingriffen, verstärkte intraoperative Blutungen

* Diese Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien berichtet, deshalb konnte keine Häufigkeit berechnet werden.



4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund des Dosis-Verhältnisses von Dipyridamol zu Acetylsalicylsäure ist es wahrscheinlich, dass die Anzeichen und Symptome einer Dipyridamol-Überdosierung dominieren werden.

Aufgrund der geringen Anzahl von Beobachtungen ist die Erfahrung mit Dipyridamol-Überdosierungen begrenzt.

Symptome wie Wärmegefühl, Gesichtsröte (Flush), Schweißausbruch, Pulsbeschleunigung, Unruhe, Schwäche- und Schwindelgefühl sowie pektanginöse Beschwerden können erwartet werden. Blutdruckabfall und Tachykardie können beobachtet werden.

Eine Salicylat-Vergiftung geht in der Regel mit Plasmakonzentrationen > 350 mg/l (2,5 mmol/l) einher. Die meisten Todesfälle bei Erwachsenen treten bei Patienten mit Konzentrationen über 700 mg/l (5,1 mmol/l) auf. Bei Einzeldosen von weniger als 100 mg/kg sind schwere Vergiftungen unwahrscheinlich.

Die Symptome einer Salicylat-Überdosierung beinhalten für gewöhnlich Erbrechen, Dehydrierung, Tinnitus, Schwindel, Taubheit, Schwitzen, warme Extremitäten mit springendem Puls, erhöhte Atemfrequenz und Hyperventilation. Eine gewisse Säure-Basen-Störung ist in den meisten Fällen vorhanden.

Eine gemischte respiratorische Alkalose und metabolische Azidose mit normalem oder hohem arteriellen pH-Wert (normale oder reduzierte Wasserstoffionenkonzentration) ist bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 4 Jahren üblich. Bei Kindern im Alter von 4 Jahren oder weniger ist eine dominante metabolische Azidose mit niedrigerem arteriellem pH-Wert (erhöhte Wasserstoffionenkonzentration) üblich. Eine Azidose kann den Übertritt von Salicylat durch die Blut-Hirn-Schranke erhöhen.

Zu den gelegentlich auftretenden Eigenschaften einer Salicylat-Vergiftung gehören Hämatemesis, Hyperpyrexie, Hypoglykämie, Hypokaliämie, Thrombozytopenie, erhöhte INR/PTR, intravaskuläre Gerinnung, Nierenversagen und nichtkardiale Lungenödeme. Zentralnervöse Merkmale zu denen Verwirrtheit, Desorientiertheit, Koma und Krämpfe gehören, kommen weniger häufig bei Erwachsenen als bei Kindern vor.

Schwindel und Tinnitus können, insbesondere bei älteren Patienten, Symptome einer Überdosierung sein.

Therapie

Die Verabreichung von Xanthin-Derivaten (z. B. Aminophyllin) kann die hämodynamische Wirkung einer Dipyridamol Überdosierung umkehren. Wegen der ausgeprägten Verteilung im Gewebe und der vorwiegend hepatischen Elimination sind Maßnahmen zur forcierten Elimination von Dipyridamol wenig geeignet.

Im Falle der Salicylat-Vergiftung sollte Aktivkohle Erwachsenen innerhalb 1 Stunde nach Einnahme von mehr als 250 mg/kg verabreicht werden. Die Salicylat-Konzentration im Plasma sollte gemessen werden, obwohl die Schwere der Vergiftung nicht dadurch allein bestimmt werden kann und die klinischen und biochemischen Merkmale berücksichtigt werden müssen. Die Ausscheidung wird durch eine Urin-Alkalisierung beschleunigt, die durch die Verabreichung von 1,26 %igem Natriumbikarbonat erreicht wird. Der pH im Urin sollte überwacht werden. Eine metabolische Azidose ist mit intravenösem 8,4 %igen Natriumbikarbonat (zuerst Überprüfung des Serum-Kaliums) zu korrigieren. Eine forcierte Diurese sollte nicht angewendet werden, da sie die Salicylat-Ausscheidung nicht verstärkt und Lungenödeme verursachen kann.

Die Hämodialyse ist die Therapie der Wahl bei schweren Vergiftungen und sollte bei Patienten mit Plasma-Salicylat-Konzentrationen > 700 mg/l (5,1 mmol/l) oder bei Patienten mit geringeren Konzentrationen, die schwere klinische oder metabolische Symptome zeigen, erwogen werden. Patienten unter 10 Jahren oder über 70 Jahre haben ein erhöhtes Risiko für Salicylat-Toxizität; dies kann zu einem früheren Zeitpunkt eine Dialyse nötig machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: anti-thrombotische Mittel; Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, Kombinationen

ATC-Code: B01AC30

Wirkmechanismus

Die antithrombotische Wirkung der Acetylsalicylsäure/Dipyridamol-Kombination basiert auf den verschiedenen involvierten biochemischen Mechanismen. Acetylsalicylsäure inaktiviert irreversibel das Enzym Cyclooxygenase in den Thrombozyten und verhindert so die Produktion von Thromboxan A₂, einem leistungsfähigen Induktor der Plättchenaggregation und der Vasokonstriktion.

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 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 Gefäß-erweiterung 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 inflammatorischen Zytokine (MCP-1 und MMP-9), die durch eine Thrombozyten-Monozyten-Interaktion entstehen, hemmt.

Dipyridamol führt in verschiedenen Geweben zu einer Hemmung der Phosphodiesterase (PDE). Während die Hemmung der cAMP-PDE nur schwach ausgeprägt ist, wird die cGMP-PDE in therapeutischen Konzentrationen von Dipyridamol deutlich gehemmt. Dadurch wird der Anstieg von cGMP, das durch EDRF (endothelialer relaxierender Faktor, identifiziert als Stickstoffmonoxid [NO]) produziert wird, verstärkt.

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).



Pharmakodynamische Wirkungen

Während Acetylsalicylsäure nur die Thrombozytenaggregation hemmt, hemmt Dipyridamol zusätzlich die Thrombozyten-Aktivierung und Adhäsion. Deshalb ist ein zusätzlicher Vorteil von der Kombination beider Medikamente zu erwarten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Dipyridamol/Acetylsalicylsäure wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, 24-monatigen Studie untersucht (**European Stroke Prevention Study 2, ESPS-2**), in der 6.602 Patienten eingeschlossen wurden, die bis zu 3 Monate vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hatten. Patienten wurden auf 1 von 4 Behandlungsgruppen randomisiert: ASS 25 mg und Dipyridamol retard 200 mg; Dipyridamol retard 200 mg (ER-DP), ASS 25 mg oder Placebo. Die Patienten erhielten 2-mal täglich eine Kapsel (morgens und abends). Die Wirksamkeitsbeurteilungen schlossen Analysen tödlicher oder nichttödlicher Schlaganfälle und Todesfälle jeglicher Genese mit ein, die verblindet durch ein Komitee zur Beurteilung von Krankheits- und Todesfällen bestätigt wurden. In ESPS-2 verminderte Dipyridamol/Acetylsalicylsäure das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu ASS 50 mg/Tag um 22,1 % ($p = 0,008$) und um 24,4 % im Vergleich zu Dipyridamol retard 400 mg/Tag ($p = 0,002$). Dipyridamol/Acetylsalicylsäure reduzierte das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu Placebo um 36,8 % ($p < 0,001$).

Die Ergebnisse von ESPS-2 werden gestützt durch die **ESPRIT-Studie (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial)** [112], in der eine Kombination von Dipyridamol 400 mg am Tag (83 % der Patienten wurden mit der retardierten Darreichungsform von Dipyridamol behandelt) und ASS 30-325 mg am Tag geprüft wurde. Insgesamt wurden 2.739 Patienten nach ischämischem 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, nichttödlichen 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 (12,7 % vs. 15,7 %; Hazard Ratio 0,80; 95 % Konfidenzintervall 0,66-0,98).

Die **PRoFESS-Studie (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes)**

war eine auf Parallelgruppen randomisierte, internationale, doppelblinde, placebokontrollierte, Double-Dummy-Studie mit 2x2 faktoriellem Design. Es wurde die Verhinderung von Schlaganfällen unter Dipyridamol/Acetylsalicylsäure 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 Dipyridamol/Acetylsalicylsäure ($n = 10.181$) 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 Endpunkts war vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen (9,0 % für Dipyridamol/Acetylsalicylsäure vs. 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 Dipyridamol/Acetylsalicylsäure- und Clopidogrel-Behandlungen 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 oder bedeutsamen hämorrhagischen Ereignissen (11,7 % unter Dipyridamol/Acetylsalicylsäure vs. 11,4 % unter Clopidogrel; HR 1,03, 95 % KI 0,95-1,11). Neurologische Behinderungen 3 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 Dipyridamol/Acetylsalicylsäure und Clopidogrel festgestellt worden ($p = 0,3073$ im Cochran-Armitage Test auf lineare Trends).

Mehr Patienten, die ASS + ER-DP zugeteilt waren (4,1 %) als Clopidogrel (3,6 %), entwickelten bedeutsame Blutungsereignisse (HR = 1,15, 95 % KI 1,00, 1,32; $p = 0,0571$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war vor allem auf die höhere Inzidenz von nicht lebensbedrohlichen größeren Blutungsereignissen in der ASS + ER-DP-Gruppe (2,9 %) als in der Clopidogrel-Gruppe (2,5 %) zurückzuführen, wohingegen die Inzidenz von lebensbedrohlichen Blutungsereignissen in beiden Gruppen ähnlich war (128 Patienten vs. 116 Patienten). Die insgesamt Inzidenz von intrakraniellen Blutungen war in der ASS + ER-DP-Gruppe (1,4 %) höher als in der Clopidogrel-Gruppe (1,0 %), was zu einer HR von 1,42 (95 % KI 1,11; 1,83) mit einem p-Wert von 0,0062 führte. Der Unterschied zwischen den Behand-

lungsgruppen resultierte im Wesentlichen aus der höheren Inzidenz von hämorrhagischen Schlaganfällen in der ASS + ER-DP-Gruppe (0,9 % vs. Clopidogrel 0,5 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zwischen dem Dipyridamol in den Retardpellets und Acetylsalicylsäure gibt es keine relevante pharmakokinetische Interaktion. Die Pharmakokinetik von ASS HEXAL plus Dipyridamol 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 Dipyridamol-Kapseln mit Pellets mit veränderter Wirkstofffreisetzung 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 aufgesprüht wird.

In verschiedenen pharmakokinetischen Studien wurde unter Steady-State-Bedingungen gezeigt, dass alle zur Darstellung pharmakokinetischer Eigenschaften von Formen mit veränderter Wirkstofffreisetzung geeigneten Parameter entweder gleichwertig oder nach Gabe von Dipyridamol mit veränderter Wirkstofffreisetzung 2-mal täglich etwas verbessert sind im Vergleich zu schnelfreisetzenden 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 Dipyridamol/Acetylsalicylsäure-Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung ausgegangen werden.

Bei einer Tagesdosis von 400 mg Acetylsalicylsäure (2-mal täglich 200 mg) werden Spitzenplasmakonzentrationen von Dipyridamol ungefähr 2-3 Stunden nach



Einnahme erreicht. Nahrung besitzt keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik des Dipyridamols in den Acetylsalicylsäure-Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

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. Obwohl die bevorzugte Verteilung von Dipyridamol beim Menschen nicht etabliert ist, wurde über sein Vorhandensein nach oraler Verabreichung in der menschlichen Leber, Niere und Herz ausgiebig berichtet.

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

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

Die Proteinbindung von Dipyridamol beträgt ungefähr 97-99 %; es wird vorwiegend an alpha1-saures Glykoprotein und Albumin gebunden.

Aufgrund der Gegenwart von BCPR, einem aktiven Aufnahme-Transporter für Arzneimittel in der menschlichen Plazenta, könnte Dipyridamol in Richtung Fetus transferiert werden.

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 Glukuronid-Metaboliten ist gering (5 %), die Metaboliten werden vorwiegend (ungefähr 95 %) über die Galle in die Fäzes ausgeschie-

den, 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 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 2 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung das Fließgleichgewicht (Steady State) in 2 Tagen erreicht wird. Die Mehrfachgabe führt zu keiner nennenswerten Akkumulation des Arzneimittels.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) lagen die Dipyridamol-Plasmakonzentrationen (ermittelt als AUC) nach Gabe von Tabletten um ungefähr 50 % und nach Gabe von Dipyridamol/Acetylsalicylsäure Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung 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 ESPS-2-Studie wurde bei älteren Patienten ein vergleichbarer Anstieg der Plasmakonzentrationen für Dipyridamol-Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung wie auch für Dipyridamol/Acetylsalicylsäure beobachtet.

Beeinträchtigte 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 ESPS-2-Studie, die eine Kreatinin-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.

Beeinträchtigte 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.

Acetylsalicylsäure

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Acetylsalicylsäure schnell und vollständig im Magen und Darm resorbiert. Ungefähr 30 % der Acetylsalicylsäure-Dosis werden präsystemisch zu Salicylsäure hydrolysiert. Maximale Plasmakonzentrationen nach einer täglichen Dosis von 50 mg Acetylsalicylsäure aus der Dipyridamol/Acetylsalicylsäure-Kombination (25 mg 2-mal täglich) werden 30 Minuten nach jeder Dosis erreicht und die maximale Plasmakonzentration im Fließgleichgewicht beträgt annähernd 360 ng/ml für Acetylsalicylsäure; maximale Plasmakonzentrationen von Salicylsäure werden nach 60-90 Minuten erreicht und betragen ca. 1100 ng/ml. Nahrung hat keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakodynamik von Acetylsalicylsäure in ASS HEXAL plus Dipyridamol.

Verteilung

Acetylsalicylsäure 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 Acetylsalicylsäure im Plasma fallen schnell mit einer Halbwertszeit von ca. 15 Minuten ab. Sein Hauptmetabolit, die Salicylsäure, wird stark an Plasmaproteine 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 fetalen Gewebes.

Biotransformation

Acetylsalicylsäure 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

Acetylsalicylsäure 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 nichtlinearer Metabolisierung und Plasmaproteinbindung bei hohen Dosierungen auf 30 Stunden ansteigen kann.



Mehr als 90 % der Acetylsalicylsäure 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.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

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

Beeinträchtigte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dipyridamol und Acetylsalicylsäure wurden getrennt intensiv im Tiermodell untersucht und es wurden keine klinisch signifikanten Ergebnisse bei Dosierungen, die therapeutischen Dosen beim Menschen entsprechen, beobachtet. In Studien an Ratten wurden fetotoxische und teratogene Wirkungen mit Acetylsalicylsäure bei hohen maternal-toxischen Dosen beobachtet. Toxikokinetische Auswertungen wurden in diesen Studien nicht berücksichtigt.

Studien mit der Arzneimittel-Kombination Dipyridamol/Acetylsalicylsäure in einem Verhältnis von 1:4 ergaben additive Wirkungen, aber keine Potenzierung toxischer Wirkungen. Eine Einzeldosis-Studie an Ratten mit Dipyridamol/Acetylsalicylsäure in einem Verhältnis von 1:0,125 ergab vergleichbare Ergebnisse wie Studien mit der 1:4 Kombination.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dipyridamol-Pellets

- Weinsäure (Ph.Eur.)
- Hypromellose
- arabisches Gummi
- Talkum
- Povidon (K30)
- Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph.Eur.)
- Hypromellosephthalat
- Dimeticon (350)
- Triacetin
- Stearinsäure (Ph.Eur.)

Acetylsalicylsäure-Tablette

- mikrokristalline Cellulose

- Lactose
- vorverkleisterte Stärke (Mais)
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Stearinsäure (Ph.Eur.)
- Poly(vinylalkohol)
- Titandioxid
- Talkum
- Chinolingelb-Aluminiumsalz
- (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja)
- Xanthangummi

Hartkapselhüllen

- Gelatine
- Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
- Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
- Ponceau 4R
- Patentblau V
- Chinolingelb-Aluminiumsalz
- Gelborange S
- Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Entsorgen Sie alle verbleibenden Kapseln 30 Tage nach dem 1. Öffnen der Flasche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Halten Sie die Flasche fest verschlossen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer HDPE-Flaschen mit kindersicherem Verschluss, die ein Trockenmittel aus Molekularsieben enthalten.

Packungen mit 30, 50, 60 (2x30) und 100 (2x50) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

85290.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

02.11.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig