

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Dipyridamol ASS beta 200 mg/25 mg Retardkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 200 mg Dipyridamol und 25 mg Acetylsalicylsäure.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält Lactose (29,2 mg), Methylhydroxybenzoat (E 218), Propylhydroxybenzoat (E 216), (3-sn-Phosphatidyl) cholin (Soja) (E 322), Ponceau 4R (E 124) und Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Die Kapseln enthalten normalfreisetzende Acetylsalicylsäure (ASS) und verändert freisetzendes Dipyridamol.

Kapsel (Größe 0 x EL) mit orangefarbener Kappe und weiß bis cremefarbenen Körper.

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 beträgt 2 x 1 Retardkapsel täglich, wobei im Allgemeinen die Einnahme jeweils morgens und abends erfolgen sollte, vorzugsweise mit den Mahlzeiten.

Kinder und Jugendliche

Dipyridamol ASS beta wird für die Anwendung bei Kindern aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit und Dosierung nicht empfohlen.

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.

Niereninsuffizienz

Aufgrund des Acetylsalicylsäure-Anteils ist Dipyridamol ASS beta bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Aufgrund des Acetylsalicylsäure-Anteils ist Dipyridamol ASS beta bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Retardkapseln sollten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Dipyridamol ASS beta Kapseln sollten nicht gleichzeitig mit einem Alkohol-haltigen Getränk eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Salicylate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Erdnuss- oder Soja-Allergie
- Hämorrhagischer Schlaganfall in der Vorgeschichte
- Magenbeschwerden oder Patienten, die früher Magenschmerzen hatten, wenn sie dieses Arzneimittel eingenommen haben
- Aktive peptische Ulzera und/oder gastrointestinale Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- Hämorrhagische Diathese oder Gerinnungsstörungen wie Hämophilie und Hypoprothrombinämie
- Methotrexat bei Anwendung in Dosen > 15 mg /Woche (siehe Abschnitt 4.5)
- In den letzten drei Monaten der Schwangerschaft

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutgerinnungsstörungen

Wie auch bei anderen Thrombozytenaggregationshemmern sollte Dipyridamol ASS beta 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).
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).

Ein Abbruch der Behandlung mit Dipyridamol ASS beta sollte vor chirurgischen Eingriffen, z. B. einer Zahnextraktion, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, erwogen werden. Die Behandlung sollte üblicherweise 7 Tage zuvor abgebrochen werden.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Aufgrund des Dipyridamol-Anteiles und dessen gefäßerweiternden Eigenschaften sollte Dipyridamol ASS beta 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 Dipyridamol ASS beta 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 Dipyridamol ASS beta erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

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 Dipyridamol ASS beta auftreten können, dürfen nicht mit analgetischen Dosierungen von ASS behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeit

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

Warnhinweise aufgrund des Acetylsalicylsäure-Anteils

Aufgrund seines ASS-Anteiles sollte Dipyridamol ASS beta nur vorsichtig angewendet werden bei Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis, Nasenpolyphen, bei chronischen

und wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden, bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion (nicht anwenden bei schweren Fällen, siehe Abschnitt 5.2) oder bei Glucose-6-Phosphat-dehydrogenase-Mangel.

Kinder und Jugendliche

Dipyridamol ASS beta ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen indiziert.

Es gibt eine mögliche Verbindung zwischen der Einnahme von ASS und dem Reye-Syndrom bei Kindern. Das Reye-Syndrom ist eine sehr seltene Erkrankung, die Gehirn und Leber befallen und tödlich verlaufen kann. Daher darf Dipyridamol ASS beta Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht verabreicht werden außer es ist ausdrücklich indiziert (z. B. für die Kawasaki-Krankheit).

Belastungsuntersuchung mit intravenösem Dipyridamol

Patienten, die regelmäßig Dipyridamol ASS beta einnehmen, sollten nicht zusätzliche intravenöses Dipyridamol erhalten. Die klinische Erfahrung zeigt, dass Patienten, die Dipyridamol einnehmen und auch eine Belastungsuntersuchung mit intravenösem Dipyridamol benötigen, 24 Stunden vorher dipyridamol-haltige Arzneimittel absetzen sollten.

Hilfsstoffe

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

Dipyridamol ASS beta enthält die Farbstoffe Ponceau 4R (E 124) und Gelborange S (E 110), die allergische Reaktionen hervorrufen können.

Dipyridamol ASS beta enthält auch Methylhydroxybenzoat (E 218) und Propylhydroxybenzoat (E 216), die allergische Reaktionen (möglicherweise verzögert) hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

NSAIDs/Kortikosteroide/Alkohol

Das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen ist erhöht, wenn Acetylsalicylsäure zusammen mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, Kortikosteroiden oder bei chronischem Alkohol-Konsum angewendet wird.

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 gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken gegeneinander abgewogen 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 (z. B. Cumarinderivaten und Heparin), Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Clopidogrel, Ticlopidin), 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 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, wenn die Anwendung von Dipyridamole nicht vermieden werden kann.

Antihypertensiva

Dipyridamol kann die hypotone Wirkung von Antihypertonika verstärken.

Cholinesteraseinhibitoren

Dipyridamol kann den Anticholinesterase-Effekt von Cholinesterasehemmern aufheben und dadurch möglicherweise eine Myasthenia gravis verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Antidiabetika/Methotrexat

Die gleichzeitige Anwendung von ASS kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken und die Toxizität von Methotrexat erhöhen. Die gemeinsame Anwendung von Methotrexat > 15 mg/Woche

ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei niedrigeren Dosen sollten während der ersten Behandlungswochen wöchentliche Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Niereninsuffizienz sowie bei älteren Patienten wird eine verstärkte Überwachung empfohlen.

Spirolacton/Urikosurika

ASS kann die natriuretische Wirkung von Spirolacton abschwächen und die Wirkung von Urikosurika (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon) hemmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichende Evidenz für die Sicherheit von Dipyridamol und ASS in niedriger Dosierung in der Schwangerschaft. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Dipyridamol ASS beta sollte im 1. und 2. Trimenon nur gegeben werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für den Foetus überwiegt.

Im 3. Trimenon ist Dipyridamol ASS beta kontraindiziert.

Stillzeit

Dipyridamol und Salicylate gehen in die Muttermilch über (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte Dipyridamol ASS beta während der Stillzeit nur gegeben werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für das Neugeborene überwiegt.

Fertilität

Es wurden keine Studien zum Einfluss von Dipyridamol ASS beta auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Fertilitätsstudien wurden nur mit den einzelnen Komponenten durchgeführt. Es wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität mit Dipyridamol beobachtet. Acetylsalicylsäure kann bei Ratten die Ovulation hemmen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass Symptome wie Schwindel und Verwirrtheit in klinischen Studien berichtet wurden. Wenn Patienten solche Symptome bemerken, sollten sie potenziell gefährlicher Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

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 Dipyridamol-ASS-Behandlung zugeteilt wurden, herangezogen. Diese Daten werden durch umfassende Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen von Dipyridamol-ASS 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 Dipyridamol-ASS waren Blutungsereignisse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen von Dipyridamol-ASS werden nachfolgend nach Systemorgan-Klassen zusammengefasst und nach Häufigkeit geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Dipyridamol-ASS 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 Dipyridamol-ASS-Arm 1.650 Patienten (100 %) behandelt und im Placeboarm 1.649 (100 %). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 1,4 Jahre. Es wurden 8,7 % (Dipyridamol-ASS) 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 Dipyridamol-ASS-Arm 10.055 Patienten (100 %) behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 1,9 Jahre. Es wurden 5,3% Blutungen berichtet. Davon waren 3,3% schwere

Tabelle: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen von Dipyridamol und ASS
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	Häufig	Anämie
	Selten	Thrombozytopenie, Eisenmangelanämie aufgrund okkulten gastrointestinaler Blutung
	Nicht bekannt*	Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ² , Blutgerinnungsstörung ²
Herzerkrankungen	Häufig	Verschlechterung der Symptome der koronaren Herzkrankheit, Synkope
	Gelegentlich	Tachykardie
	Nicht bekannt*	Arrhythmie ²
Erkrankungen des Ohrs oder Labyrinths	Nicht bekannt*	Tinnitus ² , Taubheit ²
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Blutungen am Auge
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Bauchschmerzen
	Häufig	Erbrechen, Magen-Darmblutungen
	Gelegentlich	Magen- und Duodenalulzera
	Selten	Erosive Gastritis
Nicht bekannt*	Perforation eines Magen- oder Duodenalulcus ² , Meläna ² , Hämatemesis ² , Pankreatitis ² ,	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt*	Pyrexie ² , Hypothermie ²
Erkrankungen der Leber und der Galle	Nicht bekannt*	Nachweis von Dipyridamol in Gallensteinen ¹ , Hepatitis ² , Reye-Syndrom ²
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Urtikaria, schwere Bronchospasmen und Angioödem
	Nicht bekannt*	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
	Nicht bekannt*	Abnormaler Leberfunktionstest ² , Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut mit der möglichen Folge eines Gichtanfalls ² , Verlängerung der Prothrombinzeit ²
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt*	Hypoglykämie (insbesondere bei Kindern) ² , Hyperglykämie ² , Durstgefühl ² , Dehydratation ² , Hyperkaliämie ² , metabolische Azidose ² , respiratorische Alkalose ²
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskelschmerzen
	Nicht bekannt*	Rhabdomyolyse ²
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
	Häufig	Intrakranielle Blutungen, Migräne-artiger Kopfschmerz (insbesondere zu Therapiebeginn)
	Nicht bekannt*	Agitation ² , Hirnödem ² , Lethargie ² , Konvulsionen ²
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Nicht bekannt*	Verlängerung der Schwangerschaft ² , Geburtsverzögerung ² , für Gestationsalter zu kleines Neugeborenes ² , Totgeburt ² , Blutung während der Schwangerschaft und postpartale Blutung ²
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt*	Verwirrtheit ²
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt*	Nierenversagen ² , interstitielle Nephritis ² , Nierenpapillennekrose ² , Proteinurie ²
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Epistaxis
	Nicht bekannt*	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
	Nicht bekannt*	Erythema exsudativum multiforme ²
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen, Hypotonie

¹ Nebenwirkung bei Dipyridamol-Monotherapie

² Nebenwirkung bei ASS-Monotherapie

* Diese Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien berichtet; daher kann die Häufigkeit nicht berechnet werden.

Blutungen. Intrakranielle Blutungen sind zu 1,2% aufgetreten (darin sind 0,2% intraokulare Blutungen enthalten). Gastrointestinale Blutungen traten zu 1,9% auf.

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

Aufgrund des Dosis-Verhältnisses von Dipyridamol zu ASS stehen bei einer Überdosierung wahrscheinlich die Zeichen und Symptomen einer Überdosierung mit Dipyridamol im Vordergrund.

Aufgrund der geringen Anzahl an Beobachtungen ist die Erfahrung einer Überdosierung mit Dipyridamol begrenzt.

Symptome wie Wärmegefühl, Gesichtsröte, Schweißausbruch, Pulsbeschleunigung, Unruhe, Schwäche- und Schwindelgefühl und pektanginöse Beschwerden können auftreten. Blutdruckabfall und Tachykardie können beobachtet werden.

Salizylat-Vergiftungen sind üblicherweise mit Plasmakonzentrationen > 350 mg/l (2,5 mmol/l) verbunden. Die meisten Todesfälle bei Erwachsenen traten bei Patienten auf, deren Konzentrationen 700 mg/l (5,1 mmol/l) überschritten. Einzeldosen unter 100 mg/kg verursachen wahrscheinlich keine schwerwiegenden Vergiftungen.

Symptome einer Salizylat-Überdosierung umfassen gewöhnlich Erbrechen, Dehydrierung, Tinnitus, Schwindel, Taubheit, Schwitzen, warme Extremitäten mit springendem Puls, erhöhter Atemfrequenz und Hyperventilation. Das Säure-Base-Gleichgewicht ist meist gestört.

Eine gemischte respiratorische Alkalose und metabolische Azidose mit normalem oder hohem arteriellen pH-Wert (normale oder reduzierte Hydrogen-Ionen-Konzentration) ist gewöhnlich bei Erwachsenen und Kindern über 4 Jahre. Bei Kindern im Alter von 4 Jahren oder jünger ist eine dominante metabolische Azidose mit einem geringem arteriellen pH-Wert (erhöhte Hydrogen-Ionen-Konzentration) häufig. Eine Azidose kann über den Weg der Blut-Gehirn-Schranke den Salizylat-Übertritt erhöhen.

Gelegentliche Anzeichen einer Salizylat-Vergiftung umfassen Hämatemesis, Hyperpyrexie, Hypoglykämie, Hypokaliämie, Thrombozytopenie, erhöhte INR/TPZ, intravaskuläre Koagulation, Niereninsuffizienz/ Nierenversagen und nichtkardiales pulmonales Ödem. Zentralnervöse Anzeichen einschließlich Verwirrtheit, Desorientierung, Koma und Krämpfe sind bei Erwachsenen weniger häufig als bei Kindern.

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

Therapie

Die Verabreichung von Xanthinderivaten (z. B. Aminophyllin) kann die hämodynamischen Effekte einer Dipyridamol-Überdosierung aufheben. Wegen der ausgeprägten Verteilung im Gewebe und der vorwiegend hepatischen Elimination sind Maßnahmen zur forcierten Elimination von Dipyridamol wenig geeignet.

Im Fall einer Salizylat-Vergiftung sollte Erwachsenen Aktivkohle verabreicht werden, welche innerhalb einer Stunde nach der Einnahme von mehr als 250 mg/kg Salizylat gegeben wird. Die Plasma-Salizylat-Konzentration sollte gemessen werden, auch wenn die Schwere der Vergiftung allein nicht bestimmt werden kann und die klinischen und biochemischen Eigenschaften berücksichtigt werden müssen. Die Elimination wird durch Harn-Alkalisierung, welche durch die Verabreichung von 1,26%igen Natriumbikarbonat erzielt wird, erhöht. Der Urin-pH-Wert 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 dies nicht die Ausscheidung von Salizylat verstärkt und ein pulmonales Ödem hervorrufen kann.

Hämodialyse ist die Behandlung der Wahl bei schwerer Vergiftung und sollte bei Patienten mit einer Plasma-Salizylat-Konzentration > 700 mg/l (5,1 mmol/l) oder bei niedrigeren Konzentrationen, die mit einem klinisch oder metabolisch schwerwiegendem Krankheitsbild verbunden sind, erwogen werden. Patienten unter 10 oder über 70 Jahren haben ein erhöhtes Risiko einer Salizylat-Toxizität und dies kann eine Dialyse in einem früheren Stadium erforderlich machen.

5. Pharmakologische Eigenschaften
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern

ATC-Code(s): B01AC07 (Dipyridamol), B01AC06 (Acetylsalicylsäure)

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 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 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 Gewebepelaminaktivator (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).

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 Studien

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 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 Dipyridamol/Acetylsalicylsäure das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu ASS 50 mg/Tag um 23,1 % ($p = 0,006$) und um 24,7 % im Vergleich zu Dipyridamol retard 400 mg/Tag ($p = 0,002$).

Dipyridamol/Acetylsalicylsäure reduzierte das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu Placebo um 37 % ($p < 0,001$).

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 30325 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, 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 ASA + 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 ASA + 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 Behandlungsgruppen resultierte im Wesent-

lichen aus der höheren Inzidenz von hämorrhagischen Schlaganfällen in der ASA + ER-DP-Gruppe (0,9 % vs. Clopidogrel 0,5 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zwischen dem Dipyridamol in den Retardpellets und der ASS gibt es keine relevante pharmakokinetische Interaktion. Die Pharmakokinetik von Dipyridamol/ASS 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, auf Grund 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 Wirkstoff-freigabe 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 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 Dipyridamol/ASS-Retardkapseln ausgegangen werden.

Bei einer Tagesdosis von 400 mg Dipyridamol in Dipyridamol/ASS (2-mal täglich 200 mg) werden Spitzenplasmakonzentrationen ungefähr 2 bis 3 Stunden nach Einnahme erreicht. Nahrung besitzt keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik des retardierten Dipyridamols in Dipyridamol/ASS.

Verteilung

Auf Grund 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 bewiesen wurde, ist über das Vorhandensein nach oraler Verabreichung in der menschlichen Leber, Niere und Herz berichtet worden.

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.

Im Hinblick auf das Vorhandensein von BCPR, einem aktiven Aufnahme-Transporter für Arzneimittel in der menschlichen Plazenta, kann Dipyridamol in den Fötus transferiert werden.

Metabolismus

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 Dipyridamol/ASS 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 Dipyridamol/ASS 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 Dipyridamol/ASS und Dipyridamol retard (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 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.

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.

Acetylsalicylsäure

Resorption

Nach oraler Einnahme wird ASS schnell und vollständig im Magen und Darm resorbiert. Ungefähr 30% der ASS-Dosis werden präsystemisch zu Salicylsäure hydrolysiert. Nach einer Tagesdosis von 50 mg ASS (2-mal täglich 25 mg als Bestandteil von Dipyridamol/ASS) 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 werden nach 60–90 Minuten erreicht und betragen circa 1.100 ng/ml. Nahrung hat keinen relevanten Einfluss auf die pharmakodynamische Wirkung des ASS-Anteils von Dipyridamol/ASS.

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 Plasma-eiweiße 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.

Metabolismus

ASS wird schnell durch unspezifische Esterasen zu Salicylsäure metabolisiert. Die Salicylsäure wird zu Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid und in geringem Maße zu Gentsinsäure und Gentsursäure 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 nichtlinearer Metabolisierung und Plasmaeiweißbindung 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

Dipyridamol und ASS wurden getrennt und umfangreich in Tiermodellen untersucht, und es wurde keine klinisch signifikanten Ergebnisse bei Dosen, die äquivalent zu den therapeutischen Dosen beim Menschen waren, gewonnen. Toxikokinetische Bewertungen wurden in diese Studien nicht eingeschlossen.

Studien mit der Kombination Dipyridamol/ASS im Verhältnis 1:4, zeigten additive, aber keine sich potenzierenden toxischen Effekte. Eine Einzeldosis-Studie an Ratten, denen Dipyridamol/ASS in einer Ratio von 1:0,125 gegeben wurde, ergab vergleichbare Ergebnisse zu Studien mit der 1:4-Kombination.

Tierstudien mit der Arzneimittelkombination zeigten kein erhöhtes teratogenes Risiko im Vergleich zu den einzelnen Komponenten. Studien, die den peripostnatalen Zeitraum erfassen, wurden mit dieser Kombination nicht durchgeführt.

Studien zur Fertilität wurden nur mit den einzelnen Komponenten durchgeführt. Mit Dipyridamol wurde keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit beobachtet. Acetylsalicylsäure kann den Eisprung bei Ratten hemmen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dipyridamol-Pellets:
Weinsäure (Ph.Eur.)
Hypromellose
Arabisches Gummi
Talkum
Povidon K 30
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph.Eur.)
Hypromellosephthalat
Dimeticon (350 cS)
Triacetin
Stearinsäure (Ph.Eur.)

Acetylsalicylsäure-Tablette:

mikrokristalline Cellulose
Lactose
vorverkleisterte Maisstärke
hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 172)
Talkum
Chinolingelb (E 104)
(3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) (E 322)
Xanthangummi (E 415)

Kapselhülle:

Gelatine
Methylhydroxybenzoat (E 218)
Propylhydroxybenzoat (E 216)
Ponceau 4R (E 124)
Patentblau V (E 131)
Chinolingelb (E 104)
Gelborange S (E 110)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

30 Tage nach Öffnen der Flasche sind verbliebene Kapseln zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Das Behältnis dicht verschlossen halten. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer HDPE-Flaschen mit kindersicherem Verschluss, welche ein Trockenmittel (Molekularsieb) enthalten.

Packungen mit 30, 50, 60 (2x30), 100 (2x50) Retardkapseln

Weißer HDPE-Flaschen mit kindersicherem Verschluss, welche ein Trockenmittel aus Silicagel enthalten.

Packungen mit 50 (1x50), 60 (1x60) Retardkapseln

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 beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95, 86156 Augsburg

Telefon 0821 748810
Telefax 0821 74881420
E-Mail: info@betapharm.de

Unsere Service-Nummern für Sie:

Telefon 0800 7488100
Telefax 0800 7488120

8. Zulassungsnummer

83052.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. Oktober 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
27.03.2018

10. Stand der Information

März 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig