RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
AGGRENOX 200 mg + 25 mg capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una capsula contiene:
dipiridamolo 200 mg
acido acetilsalicilico 25 mg

Eccipienti con effetti noti: una capsula contiene 53 mg di lattosio e 11,3 mg di saccarosio
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA
Capsule rigide a rilascio modificato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
AGGRENOX è indicato nella prevenzione dell'ictus in pazienti con precedenti attacchi ischemici transitori o ictus ischemico completo dovuto a trombosi (prevenzione secondaria).

4.2 Posologia e modo di somministrazione
La dose raccomandata è una capsula due volte al giorno, di solito una al mattino e una alla sera preferibilmente ai pasti.

Le capsule devono essere inghiottite intere senza masticare.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità ai principi attivi, ai salicilati o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o con disordini della coagulazione.
- Gravidanza e allattamento: AGGRENOX è generalmente controindicato nel primo e secondo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento; controindicato nel terzo trimestre. (Vedere paragrafo 4.6).
- L'uso di questo medicinale è controindicato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore a sedici anni.
- Per la presenza di acido acetilsalicilico la somministrazione di AGGRENOX deve essere evitata nei pazienti affetti da grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 10 ml/min) o epatica (vedere anche paragrafo 5.2).

In caso di rare condizioni ereditarie che possano essere incompatibili con un eccipiente del medicinale, lo stesso è controindicato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sanguinamento

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

A causa del rischio di sanguinamento, come con gli altri agenti antipiastrinici, AGGRENOX deve essere usato con cautela in pazienti con aumentato rischio di sanguinamento, questi devono essere seguiti attentamente per verificare la presenza di qualsiasi segno di sanguinamento, incluso sanguinamento occulto (vedere paragrafo 4.5).

Si devono trattare con cautela i pazienti che assumano contemporaneamente medicinali che possano aumentare il rischio di sanguinamento, quali anticoagulanti, agenti antiaggreganti piastrinici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), o anagrelide (vedere paragrafo 4.5).

Patologie cardiovascolari

Tra le altre proprietà, il dipiridamolo ha azione vasodilatatoria. Il dipiridamolo deve essere usato con cautela in pazienti con gravi patologie a carico delle arterie coronarie inclusi angina instabile o infarto miocardico recente, ostruzione del flusso di uscita ventricolare o instabilità emodinamica (ad esempio, scompenso cardiaco congestizio).

La dose di acido acetilsalicilico presente in AGGRENOX non è stata studiata nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico.

Miastenia grave

In pazienti affetti da miastenia grave, può rendersi necessaria una modifica dello schema di trattamento in caso di cambiamento del dosaggio di dipiridamolo (vedere paragrafo 4.5).

Patologie biliari

È stato riportato un numero esiguo di casi in cui il dipiridamolo non coniugato è stato incorporato in calcoli biliari in quantità variabile (fino al 70% del peso secco del calcolo). Tali pazienti erano tutti anziani, avevano manifestato colangite ascendente ed erano stati trattati con dipiridamolo per via orale per un certo numero di anni. Non è stato dimostrato che il dipiridamolo fosse la causa scatenante della calcolosi biliare in tali pazienti. È possibile che la deglucuronidazione batterica del dipiridamolo coniugato nella bile possa essere il meccanismo responsabile della presenza di dipiridamolo nei calcoli biliari.

Cefalea o emicrania

La cefalea o l'emicrania che possono insorgere specialmente all'inizio della terapia con AGGRENOX non devono essere trattate con dosi analgesiche di acido acetilsalicilico.

Ipersensibilità

Inoltre si consiglia cautela nei pazienti ipersensibili ai FANS.

Avvertenze relative all'acido acetilsalicilico

A causa della presenza di acido acetilsalicilico, AGGRENOX deve essere usato con cautela in pazienti con asma, rinite allergica, polipi nasali, dolori gastrici o duodenali cronici o ricorrenti, insufficienza renale o epatica (vedere paragrafo 5.2) o deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Bambini e adolescenti

Esiste una possibile associazione tra l'acido acetilsalicilico e la sindrome di Reye quando somministrato ai bambini. Quindi AGGRENOX non deve essere utilizzato nei bambini ed adolescenti con stati febbrili o infezioni virali con o senza febbre, a causa del rischio della sindrome di Reye. La sindrome di Reye è una malattia molto rara, che colpisce il cervello ed il fegato, e può essere fatale.

Anziani

I soggetti di età superiore ai 70 anni, soprattutto in presenza di terapie concomitanti, devono usare questo medicinale solo dopo aver consultato un medico.

Test in condizioni di stress con dipiridamolo per via endovenosa

L'esperienza clinica suggerisce che i pazienti in trattamento con dipiridamolo per via orale che debbano essere anche sottoposti ad un test in condizioni di stress farmacologico con dipiridamolo per via endovenosa, devono sospendere la terapia orale con farmaci contenenti dipiridamolo 24 ore prima di essere trattati con dipiridamolo per via endovenosa. L'assunzione di dipiridamolo per via orale 24 ore prima del test in condizioni di stress con dipiridamolo per via endovenosa può compromettere la sensibilità del test.

Avvertenze relative ad alcuni eccipienti di AGGRENOX
Una capsula contiene 53 mg di lattosio e 11,3 mg di saccarosio, che costituiscono106 mg di lattosio e 22,6 mg di saccarosio alla dose massima giornaliera raccomandata: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio e/o galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucrasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)/Corticosteroidi/Alcol

Gli effetti indesiderati a livello gastro-enterico aumentano quando l'acido acetilsalicilico è somministrato in associazione ai FANS, ai corticosteroidi o al consumo cronico di alcool.

La somministrazione concomitante di ibuprofene, ma non certamente quella di altri FANS o del paracetamolo, può limitare gli effetti benefici cardiovascolari dell'aspirina in pazienti con aumentato rischio cardiovascolare.

Sostanze che influiscono sulla coagulazione del sangue

Quando il dipiridamolo è utilizzato in associazione con qualsiasi altra sostanza che influenza la coagulazione, come anticoagulanti e antipiastrinici, si deve tener conto del profilo di sicurezza di tali medicinali.

L'acido acetilsalicilico ha dimostrato, quando somministrato con medicinali anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o anagrelide di aumentare il rischio di sanguinamento.

L'associazione del dipiridamolo all'acido acetilsalicilico non aumenta l'incidenza di sanguinamenti.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Quando il dipiridamolo è somministrato insieme alla warfarina, eventuali sanguinamenti non sono più frequenti o più intensi di quelli osservati con la sola warfarina.

Anticonvulsivanti

L'acido acetilsalicilico ha dimostrato di aumentare l'effetto dell'acido valproico e della fenitoina, aumentando il rischio di effetti indesiderati.

Adenosina

Il dipiridamolo aumenta i livelli ematici e gli effetti cardiovascolari dell'adenosina. Deve quindi essere considerata l'opportunità di un riaggiustamento del dosaggio dell'adenosina.

Antipertensivi

Il dipiridamolo può aumentare l'effetto ipotensivo dei medicinali antipertensivi.

Inibitori della colinesterasi

Il dipiridamolo può contrastare l'effetto anticolinesterasico dei medicinali inibitori della colinesterasi, e, potenzialmente, potrebbe peggiorare casi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).

Ipoglicemizzanti/Metotrexato

L'effetto dei medicinali ipoglicemizzanti e la tossicità del metotrexato possono essere aumentati dalla somministrazione contemporanea di acido acetilsalicilico.

Spironolattone/Agenti uricosurici

L'acido acetilsalicilico può diminuire l'effetto natriuretico dello spironolattone e può inibire l'effetto dei medicinali uricosurici (come ad esempio probenecid, sulfinpirazone).

Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Anche se gli studi preclinici non hanno mostrato rischio per la salute (vedere paragrafo 5.3), non c'è sufficiente evidenza sulla sicurezza del dipiridamolo e dell'acido acetilsalicilico a basse dosi in gravidanza. Pertanto AGGRENOX deve essere somministrato nel primo e secondo trimestre di gravidanza solo se considerato essenziale dal medico in termini di benefici attesi rispetto ai potenziali rischi. AGGRENOX, inoltre, è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Allattamento

Il dipiridamolo e i salicilati sono escreti nel latte materno (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Pertanto nelle donne che allattano AGGRENOX deve essere somministrato solo se strettamente necessario.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sugli effetti del medicinale sulla fertilità umana. Negli studi preclinici con dipiridamolo o acido acetilsalicilico, non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sull'effetto del medicinale sull'abilità di guidare veicoli e usare macchinari.
I pazienti devono comunque essere informati che negli studi clinici sono stati riportati sintomi come vertigini e stato confusionale. Perciò si deve raccomandare cautela durante la guida o l'utilizzo di macchinari.
Se i pazienti manifestano tali sintomi, devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I risultati di due studi su larga scala (ESPS-2, PRoFESS) nei quali è stato arruolato un totale di 26.934 pazienti, 11.831 dei quali sono stati assegnati al gruppo in trattamento con AGGRENOX, sono stati utilizzati per definire il profilo di sicurezza di AGGRENOX. Questi dati sono stati integrati con la vasta esperienza successiva alla commercializzazione di AGGRENOX.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono cefalea, vertigini ed eventi gastrointestinali quali dispepsia, diarrea, nausea e dolore addominale. Le più importanti reazioni avverse gravi associate all'uso di AGGRENOX sono stati eventi di sanguinamento.

Tabella degli effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'uso di AGGRENOX nel corso degli studi ESPS-2 e PRoFESS e a seguito di segnalazioni spontanee.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Reazioni avverse a dipiridamolo e acido acetilsalicilico**
Patologie del sistema emolinfopoietico	• Trombocitopenia (riduzione della conta piastrinica), Anemia, Anemia sideropenica (dovuta a sanguinamento gastrointestinale occulto) • Coagulazione intravascolare disseminata[2], Coagulopatia[2]
Patologie cardiache	• Tachicardia, Peggioramento dei sintomi della coronaropatia, Sincope • Aritmia[2]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	• Tinnito[2], Sordità[2]

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'occhio	• Emorragia dell'occhio
Patologie gastrointestinali	• Vomito, Nausea, Diarrea, Dispepsia, Ulcera gastrica, Ulcera duodenale, Gastrite erosiva, Emorragia gastrointestinale, Dolore addominale • Ulcera gastrica perforata[2], Ulcera duodenale perforata[2], Melena[2], Ematemesi[2], Pancreatite[2]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	• Piressia[2], Ipotermia[2]
Patologie epatobiliari	• È stato riportato che il dipiridamolo viene incorporato nei calcoli biliari[1] • Epatite[2], Sindrome di Reye[2]
Disturbi del sistema immunitario	• Reazioni di ipersensibilità (incluso rash, orticaria, grave broncospasmo e angio-edema) • Reazioni anafilattiche (specialmente in pazienti con asma)[2]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	• Emorragia post-procedurale, Emorragia procedurale
Esami diagnostici	• Tempo di sanguinamento prolungato • Test di funzionalità epatica alterati[2], Aumento dell'acido urico nel sangue (può portare ad attacchi di gotta) [2], Tempo di protrombina prolungato[2]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	• Ipoglicemia (bambini) [2], Iperglicemia[2], Sete[2], Disidratazione[2], Iperkaliemia[2], Acidosi metabolica[2], Alcalosi respiratoria[2]
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo	• Mialgia • Rabdomiolisi[2]
Patologie del sistema nervoso	• Emorragia intracranica, Vertigini, Cefalea, Emicrania (specialmente all'inizio del trattamento) • Agitazione[2], Edema cerebrale[2], Letargia[2], Convulsioni[2]
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	• Gravidanza prolungata[2], Parto prolungato[2], Neonati piccoli a termine[2], Parto di un feto morto[2], Emorragia in gravidanza[2], Emorragia post-parto[2]
Disturbi psichiatrici	• Stato confusionale[2]
Patologie renali e urinarie	• Insufficienza renale[2], Nefrite interstiziale[2], Necrosi papillare renale[2], Proteinuria[2]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	• Epistassi • Dispnea[2], Sanguinamento gengivale[2], Edema laringeo[2], Iperventilazione[2], Edema polmonare[2], Tachipnea[2]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	• Emorragie della cute (incluse contusione, ecchimosi ed ematoma) • Eritema polimorfo[2]

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie vascolari	• Ipotensione, Vampate di calore

[1] Reazioni avverse note del dipiridamolo in monoterapia
[2] Reazioni avverse note dell'acido acetilsalicilico monoterapia

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Le più importanti reazioni avverse gravi associate all'uso di AGGRENOX sono state gli eventi di sanguinamento. Sono stati valutati i dati provenienti dagli studi ESPS-2 e PRoFESS per gli eventi di sanguinamento, inclusi i sanguinamenti maggiori. Gli eventi di sanguinamento sono stati classificati come qualunque sanguinamento, sanguinamento grave, emorragia intracranica e emorragia gastrointestinale:

Nello studio controllato ESPS-2, 1.650 pazienti sono stati trattati nel gruppo di AGGRENOX (100%) e 1.649 nel gruppo del placebo (100%). La durata media del trattamento è stata di 1,4 anni. L'incidenza complessiva dei sanguinamenti è stata dell'8,7% nel gruppo di AGGRENOX e del 4,5% nel gruppo del placebo. L'incidenza dei sanguinamenti gravi è stata rispettivamente dell'1,6% e dello 0,4%. L'incidenza delle emorragie intracraniche è stata rispettivamente dello 0,6% e dello 0,4%, mentre l'incidenza delle emorragie gastrointestinali è stata rispettivamente del 4,3% e del 2,6%.

Nello studio PRoFESS, 10.055 pazienti sono stati trattati nel gruppo di AGGRENOX (100%). La durata media del trattamento è stata di 1,9 anni. L'incidenza complessiva dei sanguinamenti è stata del 5,3%. L'incidenza dei sanguinamenti gravi è stata dell'3,3%. L'incidenza delle emorragie intracraniche è stata dell'1,2% (inclusa l'emorragia intraoculare (0,2%)), mentre l'incidenza delle emorragie gastrointestinali è stata dell'1,9%.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio
Sintomi
Dato il rapporto della dose del dipiridamolo rispetto all'acido acetilsalicilico, il sovradosaggio è dominato dai segni e dai sintomi del dipiridamolo.
A causa dello scarso numero di casi riportati, si ha una limitata esperienza di sovradosaggio con dipiridamolo. Sono attesi sintomi quali sensazione di caldo, vampate, sudorazione, irrequietezza, sensazione di debolezza, vertigini e dolori anginosi. Possono essere osservate calo della pressione sanguigna e tachicardia.

I segni e i sintomi di un modesto sovradosaggio acuto di acido acetilsalicilico sono iperventilazione, ronzii, nausea, vomito, disturbi della visione e dell'udito, vertigini e stato confusionale.

In caso di grave avvelenamento possono essere osservati delirio, tremore, dispnea, sudorazione, sanguinamento, disidratazione, disturbi dell'equilibrio acido-base e della composizione elettrolitica del sangue, ipotermia e coma.
Vertigini e ronzii auricolari possono essere sintomo di sovradosaggio, particolarmente nei pazienti anziani.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Terapia
Si raccomanda una terapia sintomatica. Si deve considerare l'eventualità del lavaggio gastrico. La somministrazione di derivati xantinici (ad esempio: aminofillina) può contrastare gli effetti emodinamici del sovradosaggio da dipiridamolo. A causa della sua distribuzione tissutale ampia e della sua predominante eliminazione epatica, il dipiridamolo è difficilmente disponibile per una rimozione accelerata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: antitrombotici, antiaggreganti piastrinici; codice ATC: B01AC.
L'azione antitrombotica dell'associazione acido acetilsalicilico/dipiridamolo si basa sui diversi meccanismi biochimici coinvolti.

L'acido acetilsalicilico inattiva in modo irreversibile l'enzima ciclo-ossigenasi nelle piastrine, impedendo in tal modo la produzione di trombossano A2, un potente induttore della aggregazione piastrinica e della vasocostrizione.

Il *dipiridamolo* inibisce la captazione di adenosina negli eritrociti, nelle piastrine e nelle cellule endoteliali in vitro e in vivo; l'inibizione ammonta a circa l'80% come massimo e si verifica in dipendenza della dose a concentrazioni terapeutiche (0,5 – 2 mcg/ml). Di conseguenza, vi è un aumento della concentrazione di adenosina a livello locale che agisce sul recettore A_2 delle piastrine, stimolando l'adenilciclasi piastrinica e quindi aumentando i livelli di adenosin monofosfato ciclico (AMPc) nelle piastrine.

Pertanto, viene inibita l'aggregazione piastrinica in risposta a vari stimoli quali il fattore di attivazione piastrinica (PAF), collagene e adenosina difosfato (ADP). La ridotta aggregazione piastrinica riduce il consumo delle piastrine verso livelli normali. Inoltre, l'adenosina ha un effetto vasodilatatore e questo è uno dei meccanismi mediante i quali il dipiridamolo produce vasodilatazione.

Nei pazienti con ictus il dipiridamolo ha dimostrato di ridurre la densità delle proteine protrombotiche di superficie (PAR-1: Recettore della trombina) presenti sulle piastrine come anche di ridurre i livelli di proteina c-reattiva (CRP) e il Fattore von Willebrand (vWF). Ricerche in-vitro hanno mostrato che dipiridamolo inibisce selettivamente le citochine infiammatorie (MCP-1 e MMP-9) che derivano dall'interazione piastrina-monocita.

Farmacodinamica

Il dipiridamolo inibisce la fosfodiesterasi (PDE) in vari tessuti.
Mentre l'inibizione di AMPc-PDE è debole, i livelli terapeutici di dipiridamolo inibiscono la guanosina monofosfato ciclico-PDE (GMPc-PDE), incrementando in tal modo l'aumento di GMPc prodotta dall'EDRF (fattore rilassante derivato dall'endotelio, identificato come ossido nitrico (NO)).

Il dipiridamolo aumenta il rilascio dell'Attivatore del Plasminogeno Tissutale dalle cellule endoteliali microvascolari ed è stato dimostrato aumentare le proprietà antitrombotiche delle cellule endoteliali sulla formazione di trombi sull'adiacente matrice subendoteliale in modo dose dipendente. Il dipiridamolo è un potente ripulitore degli oxi- e peroxi-radicali.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il dipiridamolo stimola anche la biosintesi e il rilascio di prostaciclina da parte dell'endotelio e riduce la trombogenicità delle strutture subendoteliali aumentando la concentrazione del mediatore protettivo 13-HODE (acido 13-idrossiottadecadienoico).

Mentre l'acido acetilsalicilico inibisce soltanto l'aggregazione piastrinica, il dipiridamolo inibisce inoltre l'attivazione e l'adesione piastriniche. Pertanto, gli effetti antitrombotici dell'acido acetilsalicilico e del dipiridamolo sono additivi.

Studi clinici

AGGRENOX è stato studiato in uno studio in doppio-cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 mesi (**E**uropean **S**troke **P**revention **S**tudy **2**, ESPS2) nel quale 6602 pazienti avevano avuto un ictus ischemico o un attacco ischemico transitorio (TIA) entro tre mesi precedenti l'arruolamento.
I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei quattro gruppi di trattamento: AGGRENOX (ASA/dipiridamolo a rilascio-prolungato) 25 mg/200 mg; dipiridamolo a rilascio-prolungato (ER-DP) 200 mg da solo; ASA 25 mg da solo o placebo. I pazienti hanno ricevuto una capsula due volte al giorno (mattina e sera).
Le valutazioni dell'efficacia includevano le analisi dell'ictus (fatale o non fatale) e morte (per qualsiasi causa) da parte di un gruppo che analizzava in cieco la morbilità e mortalità. AGGRENOX nell'ESPS-2 ha ridotto il rischio di ictus del 23,1% paragonato all'ASA 50 mg/die da solo (p=0,006) e ha ridotto il rischio di ictus del 24,7% paragonato al dipiridamolo a rilascio-prolungato 400 mg/die da solo (p=0,002). AGGRENOX ha ridotto il rischio di ictus del 37% paragonato al placebo (p <0,001).

I risultati dello studio ESPS-2 sono sostenuti dallo studio dell'**E**uropean/Australasian **S**troke **P**revention in **R**eversibile **I**schaemia **T**rial (ESPRIT) che ha studiato un trattamento di associazione di dipiridamolo 400 mg al giorno (l'83% dei pazienti trattati con una formulazione di dipiridamolo a rilascio-prolungato) e ASA 30-325 mg al giorno. In totale sono stati arruolati 2739 pazienti che avevano avuto un ictus ischemico di origine arteriosa, 1376 nel braccio di trattamento con ASA da solo e 1363 nel braccio di trattamento con ASA più dipiridamolo. Il principale outcome è stato l'insieme di morte per tutte le cause vascolari, ictus non fatale, infarto del miocardio non fatale, o complicazioni da sanguinamento maggiore. I pazienti nel gruppo ASA più dipiridamolo hanno mostrato una riduzione del rischio del 20% (p< 0,05) per l'endpoint principale composito rispetto a quelli nel gruppo ASA da solo (12,7% verso 15,7%; rapporto di rischio [HR] 0,80, 95% CI 0,66-0,98).

PRoFESS (**PR**evention Regimen **F**or **E**ffectively avoiding **S**econd **S**trokes) è uno studio a gruppi paralleli, randomizzato, internazionale, in doppio cieco e double-dummy, controllato verso farmaco attivo e placebo, a disegno fattoriale 2x2 che paragona AGGRENOX a clopidogrel, e telmisartan al placebo nella prevenzione dell'ictus in pazienti che avevano precedentemente manifestato un ictus ischemico di origine non cardioembolica.
Un totale di 20332 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con AGGRENOX (n = 10181) o con clopidogrel (n = 10151). L'endpoint primario è stato il tempo di comparsa della prima recidiva di ictus di qualsiasi tipo.
L'incidenza dell'endpoint primario è stata simile in entrambi i gruppi di trattamento (9,0% per AGGRENOX verso 8,8% per clopidogrel; HR 1,01, 95% IC 0,92 – 1,11). Nessuna differenza significativa tra i gruppi in trattamento con AGGRENOX e clopidogrel è stata riscontrata per numerosi altri importanti endpoints pre-specificati, includendo l'end-point composito di ictus ricorrente, infarto del miocardio, o morte dovuta a cause vascolari (13,1% in entrambi i gruppi di trattamento; HR 0,99, 95% IC

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

0,92 – 1,07) e l'end-point composito di ictus ricorrente o evento emorragico maggiore (11,7% per AGGRENOX verso 11,4% per clopidogrel; HR 1,03, 95% IC 0,95 – 1,11).
Il risultato funzionale neurologico 3 mesi dopo l'ictus ricorrente è stato valutato tramite la Scala di Rankin modificata (mRS) e non è stata osservata nessuna differenza significativa nella distribuzione del mRS tra Aggrenox e clopidogrel (p = 0,3073 dal test Cochran-Armitage per tendenza lineare).

Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Non c'è interazione significativa tra i pellet a rilascio prolungato di dipiridamolo e l'acido acetilsalicilico. Pertanto la farmacocinetica di AGGRENOX è legata alla farmacocinetica individuale dei due componenti.

Dipiridamolo
(La maggior parte dei dati si riferisce a volontari sani).

Con dipiridamolo è stata osservata dose - linearità a tutti i dosaggi utilizzati in terapia.

Per il trattamento a lungo termine sono state sviluppate capsule a rilascio modificato, contenenti dipiridamolo formulato in pellet. La solubilità di dipiridamolo, dipendente dal pH, che impedisce la dissoluzione nel tratto inferiore dell'apparato gastrointestinale (dove le formulazioni a rilascio prolungato devono ancora rilasciare il principio attivo) è stata superata mediante l'associazione con acido tartarico; l'effetto ritardo viene ottenuto con una membrana a diffusione che viene spruzzata sui pellet.

Diversi studi di cinetica allo steady state dimostrano che tutti i parametri di farmacocinetica appropriati per caratterizzare le proprietà della preparazione a rilascio modificato sono equivalenti o in qualche modo migliorati con le capsule di dipiridamolo a rilascio modificato somministrate due volte al giorno rispetto alle compresse di dipiridamolo tre/quattro volte al giorno. La biodisponibilità è lievemente maggiore, le concentrazioni al picco sono simili, le concentrazioni a valle sono considerevolmente più alte e la fluttuazione picco/valle è ridotta.

Assorbimento
La biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Poiché l'effetto di primo passaggio rimuove circa 1/3 della dose somministrata, si può assumere che l'assorbimento di dipiridamolo sia pressoché completo dopo la somministrazione di AGGRENOX.
Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte circa 2 – 3 ore dopo la somministrazione di 400 mg di AGGRENOX (200 mg due volte al giorno). Le concentrazioni medie di picco allo steady state sono 1,98 mcg/ml (intervallo 1,01 – 3,99 mcg/ml) e le concentrazioni di valle sono 0,53 mcg/ml (intervallo 0,18 – 1,01 mcg/ml).

Il cibo non ha effetti rilevanti sulla farmacocinetica di dipiridamolo in AGGRENOX.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Distribuzione
A causa della sua elevata lipofilia, log P 3,92 (n-ottanolo/0,1 n, NaOH), il dipiridamolo si distribuisce in molti organi. Negli animali, il dipiridamolo si distribuisce preferibilmente nel fegato, poi nei polmoni, nei reni, nella milza e nel cuore.

La rapida fase di distribuzione osservata con la somministrazione endovenosa, non può essere riscontrata a seguito della somministrazione orale.

Il volume apparente di distribuzione del compartimento centrale (Vc) è circa 5 l (simile al volume plasmatico). Il volume apparente di distribuzione allo steady state è di circa 100 l e riflette la distribuzione ai vari compartimenti.
Il farmaco non attraversa la barriera ematoencefalica in misura significativa.
Il trasferimento placentare di dipiridamolo è molto basso. In una donna, circa un diciassettesimo della concentrazione plasmatica è risultato rilevabile nel latte materno.
Il legame del dipiridamolo con le proteine è di circa il 97 – 99% e avviene principalmente con la glicoproteina alfa 1-acido e con l'albumina.

Biotrasformazione
Il metabolismo del dipiridamolo avviene a livello epatico. Il dipiridamolo viene metabolizzato primariamente per coniugazione con l'acido glicuronico a formare soprattutto un monoglicuronide e soltanto piccole quantità di diglicuronide. Nel plasma, circa l'80% della quantità totale è costituito dal composto originale e il 20% della quantità totale è costituito da monoglicuronide.
L'attività farmacodinamica dei glicuronidi del dipiridamolo è considerevolmente inferiore rispetto a quella del dipiridamolo.

Eliminazione
L'emivita dominante a seguito di somministrazione orale è di circa 40 minuti, così come a seguito di somministrazione endovenosa.
L'escrezione renale del composto originale è trascurabile (< 0,5%). L'escrezione urinaria del metabolita glicuronide è bassa (5%), i metaboliti sono escreti in massima parte (circa 95%) nelle feci attraverso la bile, con qualche traccia di ricircolo enteroepatico.
La clearance totale è circa 250 ml/min ed il tempo medio di permanenza è circa 11 ore (che risulta da un tempo medio di permanenza intrinseco di circa 6,4 ore ed un tempo medio di assorbimento di 4,6 ore).
Come con la somministrazione endovenosa è stata osservata un'emivita di eliminazione terminale prolungata di circa 13 ore.

Questa fase terminale di eliminazione è di importanza relativamente minore in quanto rappresenta una piccola proporzione dell'AUC totale, come dimostrato dal fatto che lo steady state è raggiunto entro due giorni con un regime di due somministrazioni giornaliere di capsule a rilascio modificato.
Non si è verificato un accumulo significativo di farmaco a seguito di somministrazioni ripetute.

Cinetica negli anziani
Le concentrazioni plasmatiche (determinate come AUC) negli anziani (> 65 anni) sono risultate superiori di circa il 50% a seguito di trattamento con compresse e di circa il 30% a seguito di trattamento con AGGRENOX rispetto ai soggetti più giovani (< 55 anni). La differenza è dovuta principalmente alla clearance ridotta; l'assorbimento sembra essere simile.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Simili aumenti delle concentrazioni plasmatiche nei pazienti anziani erano stati osservati nello studio ESPS-2 per Persantin, capsule a rilascio modificato, così come anche per Aggrenox.

Cinetica in pazienti con compromissione renale
Dato che l'escrezione renale è molto bassa (5%), non si prevede alcuna variazione della farmacocinetica nei casi di insufficienza renale. Nello studio ESPS-2, nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 ml/min fino a >100 ml/min, non sono state riscontrate alterazioni nella farmacocinetica di dipiridamolo o del suo metabolica glucoronide se i dati erano corretti per le differenze di età.

Cinetica in pazienti con compromissione epatica
I pazienti affetti da insufficienza epatica non mostrano alcuna variazione delle concentrazioni plasmatiche di dipiridamolo, ma un aumento dei glicuronidi (farmacodinamicamente poco attivi). Si suggerisce di dosare il dipiridamolo senza restrizioni, fintanto che non vi siano prove cliniche di insufficienza epatica.

Acido acetilsalicilico

Assorbimento
Dopo la somministrazione orale l'acido acetilsalicilico viene assorbito rapidamente e completamente nello stomaco e nell'intestino. Approssimativamente il 30% della dose dell'acido acetilsalicilico è idrolizzata presistematicamente in acido salicilico.

Le concentrazioni plasmatiche massime dopo una dose di 50 mg di acido acetilsalicilico contenuto in AGGRENOX (25 mg somministrati due volte al giorno) si raggiungono dopo 30 minuti di ogni dose, e le concentrazioni di picco allo steady state sono pari a circa 360 ng/ml per l'acido acetilsalicilico. Le concentrazioni plasmatiche massime di acido salicilico sono raggiunte dopo 60-90 minuti e ammontano a circa 1100 ng/ml.
Il cibo non esercita un effetto significativo sulla farmacodinamica dell'acido acetilsalicilico contenuto in AGGRENOX.

Distribuzione
L'acido acetilsalicilico è rapidamente trasformato in salicilato ma è la forma predominante del medicinale nel plasma durante i primi 20 minuti dopo la somministrazione orale.
Le concentrazioni di acido acetilsalicilico nel plasma diminuiscono rapidamente con un'emivita di 15 minuti circa. Il suo maggiore metabolita, l'acido salicilico, è altamente legato alle proteine plasmatiche, e il suo legame è dipendente dalla concentrazione (non lineare). A basse concentrazioni (<100 mcg/ml) circa il 90% dell'acido salicilico è legato all'albumina. I salicilati sono ampiamente distribuiti a tutti i tessuti e fluidi corporei, inclusi il sistema nervoso centrale, il latte materno ed i tessuti del feto.

Biotrasformazione
L'acido acetilsalicilico viene metabolizzato rapidamente da esterasi non specifiche in acido salicilico.
L'acido salicilico è metabolizzato in acido salicilurico, glucuronide salicil-fenolico, glucuronide acil-salicilica, e in minore quantità in acido gentisico e in acido gentisurico. La formazione dei maggiori metaboliti acido salicilurico e glucuronide salicil-fenolica è facilmente saturata e segue la cinetica di Michaelis-Menten; le altre vie metaboliche sono processi di primo ordine.

Eliminazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'acido acetilsalicilico ha un'emivita di eliminazione di 15-20 minuti nel plasma; il maggiore metabolita, l'acido salicilico, ha un'emivita di eliminazione di 2-3 ore a basse dosi (es. 325 mg), che può aumentare a 30 ore a dosi più elevate a causa della non linearità nel metabolismo e del legame alle proteine plasmatiche.
Più del 90% dell'acido acetilsalicilico viene eliminato sotto forma di metaboliti per via renale.
La parte di acido salicilico eliminato immodificato nell'urina aumenta con l'aumento della dose e la clearance renale del salicilato totale aumenta anche con l'aumento del pH dell'urina.

Cinetica in pazienti con compromissione renale
La somministrazione di acido acetilsalicilico deve essere evitata in pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 10 ml/min).
È stato riportato un aumento delle concentrazioni totali nel plasma e della frazione non legata di acido salicilico.

Cinetica in pazienti con compromissione epatica
La somministrazione di acido acetilsalicilico deve essere evitata in pazienti con grave insufficienza epatica. È stato riportato un aumento nella frazione non legata di acido salicilico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
In studi di tossicità per dose singola dopo somministrazione orale dell'associazione di dipiridamolo ed acido acetilsalicilico, la tossicità acuta era associata a parecchi grammi per kg nei roditori e a 900 mg/kg nel cane.

Questo corrispondeva alla quantità di acido acetilsalicilico contenuta nella miscela. Non si è riscontrato che la quantità di dipiridamolo avesse qualche effetto aggiuntivo o sinergico, indipendentemente dall'effettivo rapporto (dipiridamolo:acido acetilsalicilico = 1:0,125 o da 1:4 a 1:6). Non è stato determinato alcun organo bersaglio e si è considerata causa di morte l'insufficienza cardiovascolare.

In studi di tossicità per dosi ripetute con un rapporto dipiridamolo:acido acetilsalicilico da 1:4 a 1:5 per un massimo di 6 mesi, sono stati somministrati fino a 400 mg/kg a ratti e cani. I ratti hanno tollerato queste dosi senza segni evidenti di intossicazione.

Dosi di 200 mg/kg e oltre si sono rivelate tossiche per i cani, provocando modificazioni gastrointestinali causate da una quota di 320 mg/kg di acido acetilsalicilico e disturbi miocardici ed endocardici e nefrite causati da una quota di 40 mg/kg di dipiridamolo. Sono state riscontrate modificazioni comparabili anche con i singoli componenti a dosi analoghe. Si può pertanto affermare che l'associazione non ha prodotto alcun segno che indichi effetti tossici aggiuntivi o potenziati.

Sono stati condotti studi di teratogenicità su ratti e conigli con dosi fino alla maternotossicità con un rapporto dipiridamolo:acido acetilsalicilico di 1:5,4. Parallelamente al gruppo trattato con la dose massima, un altro gruppo è stato trattato soltanto con aspirina, alla dose corrispondente. Secondariamente alla maternotossicità a dosi associate elevate (405 mg/kg nei ratti, 135 mg/kg nei conigli), sono stati determinati un tasso di riassorbimento più elevato, che ha raggiunto il 100% nei ratti, e una riduzione del peso della prole. Sono state osservate malformazioni esclusivamente nei gruppi trattati soltanto con acido acetilsalicilico, ma non nei gruppi trattati con dipiridamolo/acido acetilsalicilico.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono stati condotti studi di fertilità e studi sul periodo perinatale soltanto con i singoli componenti. Non è stata riscontrata alcuna compromissione della fertilità. Per i noti effetti dell'acido acetilsalicilico nello stato di gravidanza avanzata, il trattamento con un'associazione di dipiridamolo e acido acetilsalicilico è raccomandato soltanto quando vi sia una reale priorità.

Il trattamento con tale associazione è controindicato in particolare durante l'ultimo trimestre di gravidanza. Dato che entrambi i componenti dell'associazione passano nel latte materno, si sconsiglia il trattamento durante l'allattamento al seno, nonostante le concentrazioni nel latte siano basse.

Un approfondito screening sulla mutagenicità in studi in vitro e in vivo non ha rivelato segni che indichino rischio di mutagenicità.

Il potenziale cancerogeno è stato studiato nei ratti e nei topi alle dosi massime di 450 mg/kg, corrispondenti a una quota di 75 mg/kg di dipiridamolo e 375 mg/kg di acido acetilsalicilico. Non vi è stata alcuna indicazione di potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Acido tartarico, povidone, acido metacrilico-metile metacrilato copolimero (1:2), talco, gomma arabica, ipromellosa ftalato, ipromellosa, triacetina, dimeticone 350, acido stearico/palmitico, lattosio monoidrato, alluminio stearato, silice colloidale, amido di mais, cellulosa microcristallina, saccarosio, E 171; *capsula (rigida)*: gelatina, E 171, E 172, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità
Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare sotto i 30°C, tenere il flacone chiuso per proteggere dall’umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Flacone in polipropilene bianco opaco con tappo a vite a prova di bambino in polietilene e polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.p.A.
Via Lorenzini, 8
20139 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

50 capsule A.I.C. n. 033181037
60 capsule A.I.C. n. 033181049

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

01.10.2001/01.10.2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).