

## ИНСТРУКЦИЯ

## ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Дипиридамо****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Дипиридамо**Международное непатентованное или группировочное наименование:** дипиридамо**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав:**1 таблетка дозировкой 25 мг содержит:*Действующее вещество:* дипиридамо – 25,00 мг.*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (сахар молочный) – 32,10 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 30,00 мг, коповидон – 4,00 мг, кроскармеллоза натрия – 3,00 мг, магния стеарат – 0,90 мг.*Состав оболочки:* гипромеллоза – 1,24 мг, полисорбат-80 – 0,24 мг, краситель хинолиновый желтый – 0,02 мг, титана диоксид – 0,50 мг.1 таблетка дозировкой 75 мг содержит:*Действующее вещество:* дипиридамо – 75,00 мг.*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (сахар молочный) – 39,20 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 60,00 мг, коповидон – 8,00 мг, кроскармеллоза натрия – 6,00 мг, магния стеарат – 1,80 мг.*Состав оболочки:* гипромеллоза – 2,48 мг, полисорбат-80 – 0,48 мг, краситель хинолиновый желтый – 0,04 мг, титана диоксид – 1,00 мг.**Описание:** круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета; на поперечном разрезе видны два слоя: ядро от желтого до ярко-желтого цвета и пленочная оболочка.**Фармакотерапевтическая группа:** антиромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.**Код АТХ:** B01AC07**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**Дипиридамо подавляет агрегацию тромбоцитов, оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает микроциркуляцию. Дипиридамо *in vitro* и *in vivo* тормозит поглощение

аденозина эндотелиальными клетками, эритроцитами и тромбоцитами. Ингибирование захвата аденозина наблюдается при терапевтических концентрациях дипиридамола и носит дозозависимый характер. Возникающая при применении дипиридамола повышенная концентрация аденозина в плазме крови воздействует на А<sub>2</sub>-рецепторы тромбоцитов и стимулирует аденилатциклазу, тем самым повышая содержание в тромбоцитах циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В результате снижается агрегация тромбоцитов в ответ на различные стимулы (такие как фактор активации тромбоцитов, коллаген и АДФ) и уменьшается тромбообразование. Кроме того, аденозин воздействует на аденозиновые рецепторы сосудистой стенки и вызывает расширение сосудов (один из механизмов сосудорасширяющего действия дипиридамола).

Дипиридамолом ингибируется фосфодиэстераза (ФДЭ) в различных тканях. Ингибирование цАМФ-ФДЭ является слабым, однако дипиридамолом в терапевтических концентрациях ингибируется цГМФ-ФДЭ, тем самым увеличивая содержание в клетках циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), продуцируемого эндотелиальным релаксирующим фактором (идентифицированный как оксид азота [NO]).

Дипиридамолом также стимулируется биосинтез и высвобождение простагландина (P<sub>gI<sub>2</sub></sub>) эндотелием и снижает тромбогенность субэндотелиальных тканей за счет увеличения концентрации защитного медиатора 13-HODE (13-гидроксиоктадекадиеновая кислота).

Было установлено, что дипиридамолом нормализуется сокращенное время жизни тромбоцитов. Дипиридамолом не влияет на время кровотечения.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Применение дипиридамола в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) было изучено в двойном слепом плацебо-контролируемом 24-месячном Европейском исследовании профилактики инсульта 2 (ESPS-2). В исследование были включены 6602 пациента (средний возраст 66,7 лет), которые перенесли ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку за 3 месяца до начала исследования. Пациенты были рандомизированы в одну из четырех групп лечения: АСК 25 мг и дипиридамолом (в форме таблеток с пролонгированным высвобождением) 200 мг 2 раза в сутки, дипиридамолом (в форме таблеток с пролонгированным высвобождением) 200 мг 2 раза в сутки, АСК 25 мг 2 раза в сутки или плацебо. Оценки эффективности включали анализ частоты смертельных или несмертельных инсультов и смерти от любой причины. Установлено, что комбинированное применение дипиридамола и АСК в дозах 400 мг/50 мг в сутки снижает риск инсульта на 23,1 % ( $p = 0,006$ ) по сравнению с монотерапией АСК в дозе 50 мг в сутки и на 24,7 % по сравнению с дипиридамолом в дозе 400 мг в сутки ( $p = 0,002$ ) и на 37 % по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). Ни АСК, ни дипиридамолом существенно не влияли на



смертность.

В трех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях с участием 854 пациентов, которым было проведено протезирование сердечного клапана, дипиридамол в сочетании с варфарином снизил частоту послеоперационных тромбоемболических осложнений на 62-91 % по сравнению с монотерапией варфарином. Частота тромбоемболических осложнений у пациентов, получавших комбинацию дипиридамола с варфарином, составляла от 1,2 до 1,8 %. В трех дополнительных исследованиях с участием 392 пациентов, антагонист витамина К был назначен между 24 часами и 4 днями после операции, а прием таблеток дипиридамола был начат между 24 часами и 10 днями после операции. Продолжительность наблюдения в этих исследованиях варьировалась от 1 до 2 лет. У пациентов, принимавших дипиридамол и антагонисты витамина К, частота тромбоемболических осложнений варьировала от 2,3 до 6,9 %. Дипиридамол при одновременном приеме с варфарином не влиял на протромбиновое время и другие показатели активности.

### **Фармакокинетика**

#### *Абсорбция*

При приеме внутрь дипиридамол быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте: большая часть в желудке и частично в тонкой кишке. Биодоступность составляет 37-66 %, время достижения максимальной концентрации в плазме крови около 2 часов.

#### *Распределение*

Дипиридамол почти полностью связывается с белками плазмы крови. После приема внутрь наблюдается двухфазный характер уменьшения концентрации дипиридамола в плазме крови.

#### *Метаболизм*

Дипиридамол метаболизируется в печени путем связывания с глюкуроновой кислотой.

#### *Выведение*

Период полувыведения дипиридамола в начальной фазе составляет 20-30 минут, а в конечной фазе выведения — 10-12 часов. Выделяется преимущественно в желчь и выводится через кишечник в виде моноглюкуронида. Небольшое количество дипиридамола (1-3 %) выводится почками.

### **Показания к применению**

- Вторичная профилактика ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки у взрослых (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах или в виде монотерапии при непереносимости ацетилсалициловой кислоты).

- В качестве дополнения к пероральным антикоагулянтам непрямого действия для профилактики послеоперационных тромбозмболических осложнений после замены сердечного клапана у взрослых.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к дипиридамолу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- острый инфаркт миокарда;
- нестабильная стенокардия;
- распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий;
- субаортальный стеноз;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- выраженная артериальная гипотензия;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- тяжелые нарушения сердечного ритма;
- геморрагические диатезы;
- заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

### **С осторожностью**

Артериальная гипотензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, пациенты пожилого возраста (дипиридамолом может вызвать артериальную гипотензию).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных не проводилось. Исследования на животных не выявили тератогенного или фетотоксического эффекта дипиридамола. Применение препарата во время беременности, особенно в первом триместре, возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

### *Период грудного вскармливания*

Исследования на животных показали, что дипиридамол в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Применение препарата в период грудного вскармливания возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не разжевывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом.

*Вторичная профилактика ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки у взрослых (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах или в виде монотерапии при непереносимости ацетилсалициловой кислоты)*

Рекомендуемая доза дипиридамола составляет 300 - 600 мг в сутки, разделенная на 3 или 4 приема.

*В качестве дополнения к пероральным антикоагулянтам непрямого действия для профилактики послеоперационных тромбозмических осложнений после замены сердечного клапана у взрослых*

Рекомендуемая доза дипиридамола составляет 300 - 600 мг в сутки, разделенная на 3 или 4 приема.

### Особые группы пациентов

#### *Пожилые возраст*

Коррекции режима дозирования не требуется.

#### Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

### **Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ , включая отдельные сообщения); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

частота неизвестна – тромбоцитопения.



*Нарушения со стороны иммунной системы:*

частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

очень часто – головная боль, головокружение.

*Нарушения со стороны сердца:*

часто – стенокардия;

нечасто – брадикардия, инфаркт миокарда, синкопальное состояние;

частота неизвестна – тахикардия.

*Нарушения со стороны сосудов:*

частота неизвестна – снижение артериального давления, приливы крови к лицу.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

частота неизвестна – бронхоспазм.

*Желудочно-кишечные нарушения:*

очень часто – тошнота, диарея;

часто – рвота;

нечасто – боль в животе.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

часто – кожная сыпь;

частота неизвестна – крапивница.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:*

часто – миалгия.

*Травмы, интоксикации и осложнения процедур:*

частота неизвестна – периоперационное кровотечение, кровотечение после вмешательства.

*Описание отдельных нежелательных реакций*

Установлено, что дипиридамола включается в конкременты в желчном пузыре (см. раздел «Особые указания»).

**Передозировка***Симптомы*

Выраженное снижение артериального давления, развитие или обострение приступов стенокардии, тахикардия, ощущение жара, приливы крови к лицу, повышенное потоотделение, беспокойство, слабость и головокружение.

*Лечение*

Индукция рвоты, промывание желудка, применение адсорбентов для снижения всасывания (активированный уголь и т. п.). Нежелательное вазодилатирующее действие препарата

можно купировать медленным (50 - 100 мг/мин) внутривенным введением аминофиллина. В случае возникновения симптомов стенокардии показано применение нитроглицерина сублингвально.

### **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

Производные ксантина (например, аминофиллин, теофиллин, кофеин, кофе, чай) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола.

Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и тромболитических препаратов и увеличивать риск кровотечений.

Установлено аддитивное влияние ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола на функцию тромбоцитов. Одновременное применение дипиридамола с ацетилсалициловой кислотой не увеличивает частоту кровотечений.

Дипиридамола может усиливать действие лекарственных препаратов, снижающих артериальное давление.

Дипиридамола может ослаблять действие ингибиторов холинэстеразы. Это следует принимать во внимание при лечении пациентов с миастенией gravis.

Применение дипиридамола в сочетании с индометацином может привести к задержке жидкости.

Дипиридамола ингибирует обратный захват аденозина клетками, вызывая увеличение концентрации аденозина в плазме и усиление сердечно-сосудистых эффектов (риск возникновения атриовентрикулярной блокады, брадикардии и желудочковых экстрасистол).

### *Фармакокинетические взаимодействия*

Антациды снижают максимальную концентрацию дипиридамола из-за снижения абсорбции и могут уменьшать эффект дипиридамола.

Индукторы ферментов микросомального окисления, такие как фенитоин, могут увеличивать клиренс дипиридамола.

Дипиридамола может снижать всасывание флударабина и снижать его эффективность.

Дипиридамола может незначительно повышать всасывание дигоксина.

### **Особые указания**

#### *Сердечно-сосудистые заболевания*

Дипиридамола обладает сосудорасширяющим действием. В связи с этим препарат Дипиридамола не следует применять у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца (в том числе, при нестабильной стенокардии или недавнем инфаркте миокарда),

обструкцией выносящего тракта левого желудочка и нестабильной гемодинамикой (например, при декомпенсированной сердечной недостаточности) (см. раздел «Противопоказания»).

Дипиридамо́л может вызывать утяжеление стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипотензией, так как дипиридамо́л может вызывать периферическую вазодилатацию.

#### *Бронхиальная обструкция*

Поскольку дипиридамо́л может вызывать бронхоспазм, препарат следует применять с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой или с хронической обструктивной болезнью легких.

#### *Диагностические стресс-тесты*

Пациентам, получающим дипиридамо́л внутрь в обычных дозах, не следует дополнительно вводить внутривенно раствор дипиридамо́ла. Если необходимо провести фармакологический стресс-тест с внутривенным введением дипиридамо́ла, следует прекратить прием дипиридамо́ла внутрь за 24 - 48 часов до начала теста. В противном случае может быть снижена диагностическая чувствительность теста с внутривенным введением дипиридамо́ла и увеличен риск сердечно-сосудистых побочных эффектов.

#### *Миастения gravis*

У пациентов с миастенией gravis после изменения дозы дипиридамо́ла может потребоваться коррекция доз препаратов, применяемых в комплексной терапии миастении.

#### *Нарушения со стороны желчевыводящих путей*

Сообщалось о небольшом числе пациентов, у которых было показано, что неконъюгированный дипиридамо́л в различной степени включается в конкременты в желчном пузыре (до 70 % от сухого веса камня). Все эти пациенты были пожилыми, имели признаки восходящего холангита и в течение ряда лет получали перорально дипиридамо́л. Нет никаких доказательств того, что дипиридамо́л был иницирующим фактором, вызывающим образование камней в желчном пузыре у этих пациентов. Возможно, что бактериальное деглюкуронирование конъюгированного дипиридамо́ла в желчи является механизмом, ответственным за присутствие дипиридамо́ла в составе конкрементов в желчном пузыре.

У пожилых пациентов и при длительном лечении следует следить за появлением симптомов поражения желчевыводящих путей. В случае возникновения желчнокаменной болезни применение препарата следует прекратить.



### *Прочее*

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями свертываемости крови.

### *Вспомогательные вещества*

Препарат Дипиридамол содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

В связи с возможностью снижения артериального давления и возникновения головокружения в период приема препарата, способность к концентрации внимания и быстрота психомоторных реакций у пациентов могут снижаться. Поэтому в период лечения дипиридамомом следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг и 75 мг.

По 10, 25, 30, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия, или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-повернуть», или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 10 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»,**

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

**Производитель: ООО «Озон»**

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

**Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»**

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: [ozon@ozon-pharm.ru](mailto:ozon@ozon-pharm.ru)

