

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДИПИРИДАМОЛ-ФПО®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:**Торговое наименование**

Дипиридамол-ФПО®

Международное непатентованное наименование

дипиридамол

Лекарственная форма

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: дипиридамол – 25 мг/50 мг/75 мг;*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, коповидон, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кроскармеллоза натрия;*вспомогательные вещества для оболочки:* гипромеллоза (гидроксипропилметил-целлюлоза), тальк, титана диоксид, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000), краситель хинолиновый желтый.**Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ

B01AC07

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Дипиридамол подавляет агрегацию тромбоцитов, оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает микроциркуляцию. Дипиридамол *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 А2-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).

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

Дипиридамола также стимулирует биосинтез и высвобождение простаглицлина (P_gI₂) эндотелием и снижает тромбогенность субэндотелиальных тканей за счет увеличения концентрации защитного медиатора 13-HODE (13-гидроксиоктадекадиеновая кислота).

Было установлено, что дипиридамола нормализует сокращенное время жизни тромбоцитов. Дипиридамола 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 дипиридамола (в форме таблеток с пролонгированным высвобождением) 200 мг 2 раза в сутки, дипиридамола (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 дипиридамола существенно не влияли на смертность.

В трех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях с участием 854 пациентов, которым было проведено протезирование сердечного клапана, дипиридамола

в сочетании с варфарином снизил частоту ~~послеоперационных тромбозов~~ тромбозов и тромбоэмболических осложнений на 62–91 % по сравнению с монотерапией варфарином. Частота тромбозов и тромбоэмболических 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 дипиридамола и антагонисты витамина К, частота тромбозов и тромбоэмболических осложнений варьировала от 2,3 до 6,9 %. Дипиридамола при одновременном приеме с варфарином не влиял на протромбиновое время и другие показатели активности.

Фармакокинетика

Абсорбция

При приеме внутрь дипиридамола 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

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

Метаболизм

Дипиридамола метаболизируется в печени путем связывания с глюкуроновой кислотой.

Выведение

Период полувыведения 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 моноглюконидов. 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 тромбозов и тромбоэмболических осложнений после замены сердечного клапана у взрослых.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ;
- 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 (дипиридамола может вызвать артериальную гипотензию).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Однако 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 дипиридамола 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

Таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не разжевывая.

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 тромбоэмболических 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

Пожилрой возраст

Коррекция 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.

Передозировка

Симптомы

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

Меры по оказанию помощи при передозировке

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.

Взаимодействие 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.

Дипиридамо́л 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.

Дипиридамо́л ингибирует обратный захват аденозина клетками, вызывая увеличение концентрации аденозина в плазме и усиление сердечно-сосудистых эффектов (риск возникновения АВ-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.

Дипиридамо́л может снижать всасывание флударабина и снижать его эффективность.

Дипиридамо́л может незначительно повышать всасывание дигоксина.

Особые указания

Сердечно-сосудистые заболевания

Дипиридамо́л обладает сосудорасширяющим действием. В связи с этим препарат Дипиридамо́л-ФПО® 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 дипиридамола. Если необходимо провести фармакологический стресс-тест с внутривенным введением дипиридамола, следует прекратить прием дипиридамола внутрь за 24–48 часов до начала теста. В противном случае

может быть снижена диагностическая чувствительность теста с внутривенным введением дипиридамола и увеличен риск сердечно-сосудистых побочных эффектов.

Миастения gravis

У пациентов с миастенией gravis после изменения дозы дипиридамола 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 дипиридамола 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 дипиридамола. Нет никаких доказательств того, что дипиридамола был инициирующим фактором, вызывающим образование камней в желчном пузыре у этих пациентов. Возможно, что бактериальное деглюкуронирование конъюгированного дипиридамола в желчи является механизмом, ответственным за присутствие дипиридамола 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 Дипиридамола-ФПО® 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.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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 дипиридамолом 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, 50 мг, 75 мг.

По 10, 15, 20 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей

АО «АЛИУМ», Россия.

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Выпускающий контроль качества

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru