

From:

To:

Date: 4/6/2022 8:54:51 AM

Subject:

Attachments: .thmx

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АТЕРОКАРД
(ATEROCARD)

Склад:

діюча речовина: клопідогрелю;

1 таблетка містить клопідогрелю 75 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; повідон; поліетиленгліколь 6000; магнію стеарат;

оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry II Pink (алюмінієві лаки чарівний червоний (Е 129) та індигокармін (Е 132); гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); лактоза, моногідрат; триацетин; поліетиленгліколь; титану діоксид (Е 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти.

Код АТХ В01А С04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Клопідогрелю селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоцита та подальшу активацію комплексу GPIIb/IIIa під дією АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів. Для утворення активної інгібіції агрегації тромбоцитів необхідна біотрансформація клопідогрелю. Клопідогрелю також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індувану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненням АДФ. Клопідогрелю необоротно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що вступили у взаємодію з клопідогрелем, змінюються до кінця їх життєвого циклу. Нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

Фармакодинамічні ефекти. З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг препарату виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3 і 7 днями. При стабільному стані середній рівень пригнічення агрегації під дією добової дози 75 мг становить від 40 до 60 %. Агрегація тромбоцитів і тривалість кровотечі повертаються до початкового рівня у середньому через 5 днів після припинення лікування.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому одноразової та багаторазових доз 75 мг на добу клопідогрелю швидко всмоктується. Середня пікова концентрація незміненого клопідогрелю у плазмі крові (близько 2,2–2,5 нг/мл після одноразової дози 75 мг перорально) досягалася приблизно через 45 хвилин після прийому. Абсорбція становить не менше 50 % з огляду на екскрецію метаболітів клопідогрелю із сечею.

Розподіл. Клопідогрелю та основний (неактивний) метаболіт, що циркулює у крові, *in vitro* оборотно зв'язуються з білками плазми крові людини (98 і 94 % відповідно). Цей зв'язок залишається ненасичуваним *in vitro* у межах широкого діапазону концентрацій.

Метаболізм. Клопідогрелю екстенсивно метаболізується у печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один – з участю естераз, що призводить до гідролізу з утворенням неактивної похідної карбонової кислоти (яка становить 85 % усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі крові), а інший – із залученням ферментів системи цитохрому P450. Спочатку клопідогрелю перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрелю. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолова похідна – активний метаболіт. Цей активний метаболіт утворюється переважно за допомогою ферменту CYP2C19, за участю кількох інших ферментів системи CYP, таких як CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолова похідна), який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Виведення. Через 120 годин після прийому внутрішньо міченого ¹⁴C-клопідогрелю у людини приблизно 50 % дози виводилося із сечею і близько 46 % – із калом. Після перорального прийому разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює у крові, становить 8 годин після одноразового і багаторазового застосування препарату.

Фармакогенетика. CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіту, так і проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю та антитромбоцитарні ефекти, за даними вимірювання агрегації тромбоцитів *ex vivo*, відрізняються залежно від генотипу CYP2C19.

Алель CYP2C19*1 відповідає повністю функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідають нефункціонуючому метаболізму. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 становлять більшість алелів у пацієнтів європеїдної (85 %) та монголоїдної (99 %) рас зі зниженим метаболізмом.

Інші алелі, асоційовані з відсутнім або ослабленим метаболізмом, зустрічаються значно рідше. До них належать, CYP2C19*4, *5, *6, *7 та *8. Пацієнт зі зниженим метаболізмом має два нефункціональних алелі, як зазначено вище. Згідно з опублікованими даними, генотипи CYP2C19, які відповідають зниженому метаболізму, зустрічаються у 2 % представників народів Кавказу, 4 % пацієнтів негроїдної раси та 14 % пацієнтів китайської національності. Зараз існують тести, які дають змогу визначити генотип CYP2C19.

Особливі категорії пацієнтів. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю не досліджувалася у нижчезазначених особливих категоріях пацієнтів.

Ниркова недостатність. Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелю на добу у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5–15 мл/хв) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %) порівняно з таким же ефектом у здорових добровольців, а час кровотечі був подовжений майже так само, як і у здорових добровольців, які отримували 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість була хорошою у усіх пацієнтів.

Печінкова недостатність. Після регулярного прийому 75 мг клопідогрелю на добу впродовж 10 днів у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було таким самим, як і у здорових добровольців. Середнє подовження часу кровотечі також було однаковим в обох групах.

Расова приналежність. Поширеність алелів CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється залежно від расової/етнічної приналежності. Існують обмежені дані щодо пацієнтів монголоїдної раси, які дають змогу оцінити клінічне значення генотипування цього CYP.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування – через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування – через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- у хворих із гострим коронарним синдромом:
 - із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у процесі проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
 - із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з АСК (у хворих, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія).

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь.

Клопідогрель у комбінації з АСК призначають дорослим пацієнтам із фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, застосування яких супроводжується підвищенням ризику кровотеч. Через потенційний адитивний ефект існує підвищений ризик геморагічних ускладнень, тому одночасне застосування таких лікарських засобів з клопідогрелем вимагає обережності. *Пероральні антикоагулянти.* Одночасне застосування препарату з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу не змінює фармакокінетичний профіль S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) у пацієнтів, які впродовж тривалого часу отримують лікування варфарином, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa. Атерокард слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (див. розділ «Особливості застосування»).

АСК. Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторної дії клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК 2 рази на добу протягом одного дня не спричиняло значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та АСК із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, клопідогрель і АСК сумісно застосовували до 1 року.

Гепарин. За даними дослідження, клопідогрель не потребував корегування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючої дії клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітичні засоби. Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та

гепаринів була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота розвитку клінічно значущих кровотеч була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину з АСК.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Необхідно з обережністю одночасно застосовувати СІЗЗС з клопідогрелем, оскільки СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик виникнення кровотеч.

Одночасне застосування інших препаратів. Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19.

До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, карбамазепін та ефавіренц.

Інгібітори протонної помпи (ІПП). Омепразол у дозі 80 мг 1 раз на добу при супутньому застосуванні з клопідогрелем або у межах 12 годин між прийомами цих двох препаратів знижував концентрацію активного метаболіту у крові на 45 % (навантажувальна доза) і на 40 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і на 21 % (підтримуюча доза). Очікується, що в аналогічну взаємодію з клопідогрелем вступатиме й езомепразол.

За результатами обсерваційного та клінічного випробувань отримано суперечливі дані щодо клінічних наслідків цих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних подій. Як запобіжний захід не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол.

Менш виражене зниження концентрації метаболіту у крові спостерігалось при застосуванні пантопразолу або лансопразолу.

При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу концентрації активного метаболіту у плазмі зменшилися на 20 % (навантажувальна доза) та на 14 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням середнього показника пригнічення агрегації тромбоцитів на 15 % та 11 % відповідно. Отримані результати вказують на можливість одночасного застосування клопідогрелю та пантопразолу.

Немає доказів того, що інші лікарські засоби, які зменшують вироблення кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H₂-блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінації з іншими лікарськими засобами. Існують дані, що було проведено ряд клінічних досліджень із клопідогрелем та іншими препаратами для вивчення потенційних фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій. Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася майже незмінною при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом* та *естрогеном*.

Фармакокінетичні властивості *дигоксину* або *теофіліну* не змінювалися при одночасному застосуванні з клопідогрелем.

Антацидні засоби не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Відомо, що дані, отримані у процесі досліджень мікросом печінки людини, свідчать про те, що карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P4502C9. Це може потенційно підвищувати рівень у плазмі крові таких лікарських засобів як *фенітоїн* і *толбутамід* та *НПЗП*, які метаболізуються за допомогою цитохрому P4502C9. Незважаючи на це, результати дослідження свідчать, що фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

Лікарські засоби, які є субстратами ферменту CYP2C8. Було показано, що клопідогрель збільшує експозицію репаглініду у здорових добровольців.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що збільшення експозиції репаглініду обумовлене інгібуванням ферменту CYP2C8 глюкуронідним метаболітом клопідогрелю. Враховуючи ризик збільшення концентрації у плазмі крові, одночасне застосування клопідогрелю та лікарських засобів, які виводяться з організму переважно за допомогою метаболізму, опосередкованого ферментом CYP2C8 (таких як репаглінід, паклітаксел), потребує обережності.

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають хворим на атеротромбоз, не проводили. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях клопідогрелю, застосовували одночасно інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa, без ознак клінічно значущих побічних реакцій.

Антиретровірусна терапія (АРТ). Зниження впливу активного метаболіту клопідогрелю та зниження інгібування тромбоцитів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію, посилену ритонавіром або кобіцистатом (АРТ). Хоча клінічна значимість цих висновків є невизначеною, спостерігалися спонтанні повідомлення про ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували посилену АРТ та перенесли повторні оклюзійні явища після деобструкції або тромботичні явища під час лікування клопідогрелем. Дія клопідогрелю та середнього інгібування тромбоцитів може бути зменшена при одночасному застосуванні ритонавіру.

Особливості застосування.

Кровотеча та гематологічні розлади. Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 або COX-2, або інші лікарські засоби, такі як пентоксифілін, застосування яких супроводжується підвищенням ризику геморагічних явищ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно уважно стежити за проявами у пацієнтів симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці та хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі планового хірургічного втручання, коли антитромбоцитарний ефект є тимчасово небажаним, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у тому числі стоматолога) про те, що вони приймають клопідогрель, перед призначенням їм будь-якої операції чи перед застосуванням іншого лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньо-очної).

Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж зазвичай, і що пацієнти повинні повідомляти лікаря про кожен випадок незвичної (за місцем або тривалістю) кровотечі.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП). Дуже рідко спостерігалися випадки ТТП після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно небезпечним станом, який може призводити до летального наслідку, тому потребує негайного лікування, у тому числі проведення плазмаферезу.

Набута гемофілія. Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У разі підтвердженого окремого збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання про діагностування набутої гемофілії повинно бути розглянуто. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати належне лікування; застосування клопідогрелю таким пацієнтам слід припинити.

Нещодавно перенесений ішемічний інсульт. Через недостатність даних не рекомендується призначати клопідогрель у перші 7 діб після гострого ішемічного інсульту.

Цитохром P4502C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові та менш виражений антитромбоцитарний ефект при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелю. Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Субстрати ферменту CYP2C8. Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам, які отримують одночасно клопідогрель та лікарські засоби, що є субстратами ферменту CYP2C8.

Перехресна підвищена чутливість тієнопіридинів. Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі підвищена чутливості до інших тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну підвищена чутливість тієнопіридинів. Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до тяжких алергічних реакцій, таких як висипання, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які мали в анамнезі алергічні реакції та/або гематологічні реакції на один тієнопіридин, можуть мати підвищений ризик розвитку тієї ж або іншої реакції на інший тієнопіридин. Рекомендується моніторинг щодо наявності ознак підвищеної чутливості у пацієнтів з відомою алергією на тієнопіридини.

Порушення функції нирок. Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки. Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини. Лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Особливі застереження щодо знищення залишків та відходів. Невикористаний препарат або відходи потрібно знищити відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

Досліди на тваринах не виявили прямого або опосередкованого негативного впливу на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток.

Період годування груддю. Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Фертильність. Під час досліджень на лабораторних тваринах не було виявлено негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку. Атерокард слід приймати по 75 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем слід розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з АСК у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування вищих доз АСК підвищує ризик кровотечі, не рекомендується перевищувати дозу АСК 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель слід приймати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від застосування комбінації клопідогрелю з АСК понад 4 тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Пацієнтам із фібриляцією передсердь клопідогрель слід застосовувати у дозі 75 мг 1 раз на добу. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу).

У разі пропуску дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було прийняти чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнт повинен негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу прийняти у звичний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнт повинен прийняти наступну чергову дозу у звичний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

Ниркова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності застосування препарату для цієї вікової категорії пацієнтів.

Передозування.

При передозуванні клопідогрелю можливе подовження часу кровотечі з подальшими ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

Лікування. Антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. При необхідності негайного корегування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена шляхом переливання тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія, нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію, ТТП (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія.

З боку серця: коуніс-синдром (вазоспастична алергічна стенокардія/алергічний інфаркт міокарда) як наслідок реакції підвищеної чутливості до клопідогрелю.

З боку імунної системи: сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції; перехресна підвищена чутливість поміж тієнопіридинів, таких як тиклопідин,

прасугрель (див. розділ «Особливості застосування»).

Психічні розлади: галюцинації, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення; зміна смакового сприйняття.

З боку органів зору: крововилив у ділянку ока (кон'юнктивальний, окулярний, ретинальний).

З боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

З боку судин: гематома; тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: носова кровотеча; кровотечі респіраторних шляхів (кровохаркання, легенева кровотеча), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкова кровотеча, діарея, абдомінальний біль, диспепсія; виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм; ретроперитонеальний крововилив; шлунково-кишкові та ретроперито-неальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит.

З боку гепатобіліарної системи: гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки.

З боку шкіри та підшкірних тканин: підшкірний крововилив; висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура); бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоневротичний набряк, еритематозне висипання, кропив'янка, медикаментозний синдром підвищеної чутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), еритематозні або ексfolіативні висипання, екзема, плоский лишай.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: гематурія; гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: кровотеча у місці ін'єкції, гарячка.

Зміни в результатах лабораторних досліджень: подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними органами є важливою процедурою. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення «користь/ризик» застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці.
По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці.
По 10 таблеток у блістері; по 4 блістери в пачці.
По 10 таблеток у блістері; по 7 блістерів в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

АТЕРОКАРД (ATEROCARD)

Состав:

действующее вещество: клопидогрель;

1 таблетка содержит клопидогреля 75 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая; лактоза, моногидрат; крахмал прежелатинизированный; повидон; полиэтиленгликоль 6000; магния стеарат;

оболочка: смесь для пленочного покрытия Opadry II Pink (алюминиевые лаки очаровательный красный (Е 129) и индигокармин (Е 132); гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); лактоза, моногидрат; триацетин; полиэтиленгликоль; титана диоксид (Е 171)).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Антитромботические средства. Антиагреганты.

Код АТХ В01А С04.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия. Клопидогрель селективно угнетает связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецептором на поверхности тромбоцита и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под воздействием АДФ и таким образом угнетает агрегацию тромбоцитов. Для образования активного ингибирования агрегации тромбоцитов необходима биотрансформация клопидогреля. Клопидогрель также угнетает агрегацию тромбоцитов, индуцированную другими агонистами, путем блокирования повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. Клопидогрель необратимо

модифицирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Следовательно, тромбоциты, которые вступили во взаимодействие с клопидогрелем, изменяются до конца их жизненного цикла. Нормальная функция тромбоцитов восстанавливается со скоростью, отвечающей скорости обновления тромбоцитов.

Фармакодинамические эффекты. С первого дня применения в повторных суточных дозах 75 мг препарата обнаруживается существенное замедление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это действие прогрессивно усиливается и стабилизируется между 3 и 7 днями. При стабильном состоянии средний уровень угнетения агрегации под действием суточной дозы 75 мг составляет от 40 до 60 %. Агрегация тромбоцитов и длительность кровотечения возвращаются к начальному уровню в среднем через 5 дней после прекращения лечения.

Фармакокинетика.

Всасывание. После перорального приема однократной и многократных доз 75 мг в сутки клопидогрель быстро всасывается. Средняя пиковая концентрация неизмененного клопидогреля в плазме крови (около 2,2-2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг перорально) достигалась приблизительно через 45 минут после приема. Абсорбция составляет не менее 50 %, учитывая экскрецию метаболитов клопидогреля с мочой.

Распределение. Клопидогрель и основной (неактивный) метаболит, циркулирующий в крови, *in vitro* обратимо связываются с белками плазмы человека (98 и 94 % соответственно). Эта связь остается ненасыщенной *in vitro* в пределах широкого диапазона концентраций.

Метаболизм. Клопидогрель экстенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* существует два основных пути его метаболизма: один – с участием эстераз, что приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (которое составляет 85 % всех метаболитов, которые циркулируют в плазме крови), а другой – с вовлечением ферментов системы цитохрома P450. Сначала клопидогрель превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрель. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловая производная – активный метаболит. Этот активный метаболит образуется преимущественно с помощью фермента CYP2C19, с участием нескольких других ферментов системы CYP, таких как CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный метаболит клопидогреля (тиоловая производная), который был выделен *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, тем самым препятствуя агрегации тромбоцитов.

Выведение. Через 120 часов после приема внутрь меченого ¹⁴C-клопидогреля у человека приблизительно 50 % дозы выделялось с мочой и около 46 % – с калом. После перорального приема однократной дозы 75 мг период полувыведения клопидогреля составляет около 6 часов. Период полувыведения основного (неактивного) метаболита, циркулирующего в крови, составляет 8 часов после однократного и многократного применения препарата.

Фармакогенетика. CYP2C19 участвует в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля и антитромбоцитарные эффекты, по данным измерения агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются в зависимости от генотипа CYP2C19.

Аллель CYP2C19*1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, в то время как аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 соответствуют нефункционирующему метаболизму. Аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 составляют большинство аллелей у пациентов европеоидной (85 %) и монголоидной (99 %) рас с пониженным метаболизмом.

Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или ослабленным метаболизмом, встречаются гораздо реже. К ним относятся, CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8.

Пациент с пониженным метаболизмом имеет два нефункциональных аллели, как указано выше. Согласно опубликованным данным, генотипы CYP2C19, соответствующие пониженному метаболизму, встречаются у 2 % представителей народов Кавказа, 4 % пациентов негроидной расы и 14 % пациентов китайской национальности. Сейчас существуют тесты, которые дают возможность определить генотип CYP2C19.

Особые категории пациентов. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля не исследовалась у нижеперечисленных особых категориях пациентов.

Почечная недостаточность. После регулярного применения 75 мг клопидогреля в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5–15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выраженным (25 %) по сравнению с таким же

эффектом у здоровых добровольцев, а время кровотечения было продлено почти так же, как и у здоровых добровольцев, получавших 75 мг клопидогреля в сутки. Клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

Печеночная недостаточность. После регулярного приема 75 мг клопидогреля в сутки в течение 10 дней у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых добровольцев. Среднее увеличение времени кровотечения также было одинаковым в обеих группах.

Расовая принадлежность. Распространенность аллелей CYP2C19, которые вызывают промежуточную и слабую метаболическую активность CYP2C19, отличается в зависимости от расовой/этнической принадлежности. Существуют ограниченные данные относительно пациентов монголоидной расы, позволяющие оценить клиническое значение генотипирования этого CYP.

Клинические характеристики.

Показания.

Вторичная профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:

- у больных, перенесших инфаркт миокарда (начало лечения – через несколько дней, но не позже чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения – через 7 дней, но не позже чем через 6 месяцев после возникновения) или у которых диагностированы заболевания периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей);
- у больных с острым коронарным синдромом:
 - с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе у пациентов, которым был установлен стент в ходе проведения чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
 - с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, в комбинации с АСК (у больных, которые получают стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий.

Клопидогрель в комбинации с АСК назначают взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, которые имеют по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий, у которых существуют противопоказания к лечению антагонистами витамина К (АВК) и которые имеют низкий риск возникновения кровотечений, для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, в том числе инсульта.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту лекарственного средства. Тяжелая печеночная недостаточность. Острое кровотечение (например, язвенная болезнь или внутричерепное кровоизлияние).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Лекарственные средства, применение которых сопровождается повышенным риском кровотечений. Через потенциальный аддитивный эффект существует повышенный риск геморрагических осложнений, поэтому одновременное применение таких лекарственных средств с клопидогрелем требует осторожности.

Пероральные антикоагулянты. Одновременное применение препарата с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения (см. раздел «Особенности применения»). Хотя применение клопидогреля в дозе 75 мг в сутки не изменяет фармакокинетический профиль S-варфарина или международное нормализованное соотношение (МНС) у пациентов, которые в течение

длительного времени получают лечение варфарином, одновременное применение клопидогреля и варфарина увеличивает риск кровотечения из-за существования независимого влияния на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша. Атерокард следует с осторожностью назначать пациентам, которые получают ингибиторы гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша (см. раздел «Особенности применения»).

АСК. Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибиторное действие клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрель усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако одновременное применение 500 мг АСК 2 раза в сутки в течение одного дня не вызывало значительного увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие применения клопидогреля. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и АСК с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»). Несмотря на это, клопидогрель и АСК совместно применяли до 1 года.

Гепарин. По данным исследования, клопидогрель не требовал корректировки дозы гепарина и не изменял действие гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующее действие клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства. Безопасность одновременного применения клопидогреля, фибриноспецифических или фибринонеспецифических тромболитических агентов и гепаринов была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимого кровотечения была аналогичной той, что наблюдалась при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина с АСК.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Одновременное применение клопидогреля и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия исследований о взаимодействии препарата с другими НПВП до сих пор не установлено, повышается ли риск желудочно-кишечных кровотечений при применении со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в частности ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Необходимо с осторожностью одновременно применять СИОЗС с клопидогрелем, поскольку СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск возникновения кровотечений.

Одновременное применение других препаратов. Поскольку клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, скорее всего приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме крови. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве предосторожности следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19.

К препаратам, угнетающим активность CYP2C19, относятся омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и эфавиренц.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП). Омепразол в дозе 80 мг 1 раз в сутки при одновременном применении с клопидогрелем или в пределах 12 часов между приемами этих препаратов снижал концентрацию активного метаболита в крови на 45 % (нагрузочная доза) и на 40 % (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением подавления агрегации тромбоцитов на 39 % (нагрузочная доза) и на 21 % (поддерживающая доза). Ожидается, что в аналогичное взаимодействие с клопидогрелем будет вступать и эзомепразол.

По результатам обсервационного и клинического исследования получены противоречивые данные относительно клинических последствий этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий. В качестве предосторожности не следует одновременно с клопидогрелем применять омепразол или эзомепразол.

Менее выраженное снижение концентрации метаболита в крови наблюдалось при применении пантопразола или лансопразола.

При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки концентрации активного метаболита в плазме уменьшились на 20 %

(нагрузочная доза) и на 14 % (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением среднего показателя подавления агрегации тромбоцитов на 15 % и 11 % соответственно. Полученные результаты указывают на возможность одновременного применения клопидогреля и пантопразола.

Нет доказательств того, что другие лекарственные средства, уменьшающие выработку кислоты в желудке, такие как, например, H₂-блокаторы или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля.

Комбинации с другими лекарственными средствами. Существуют данные, что были проведены клинические исследования с клопидогрелем и другими препаратами для изучения потенциальных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий.

Клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогреля одновременно с *атенололом*, *нифедипином* или с обоими препаратами обнаружено не было. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля оставалась практически неизменной при одновременном применении с *фенобарбиталом* и *эстрогеном*.

Фармакокинетические свойства *дигоксина* или *теофиллина* не изменялись при одновременном применении с клопидогрелем.

Антацидные средства не влияют на уровень абсорбции клопидогреля.

Известно, что данные, полученные в ходе исследований микросом печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильные метаболиты клопидогреля могут угнетать активность цитохрома P4502C9. Это может потенциально повышать уровень в плазме крови таких лекарственных средств как *фенитоин* и *толбутамид* и *НПВП*, которые метаболизируются с помощью цитохрома P4502C9. Несмотря на это, результаты исследований свидетельствуют, что фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелем.

Лекарственные средства, которые являются субстратами фермента CYP2C8. Было показано, что клопидогрель увеличивает экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что увеличение экспозиции репаглинида обусловлено ингибированием фермента CYP2C8 глюкуроновым метаболитом клопидогреля. Учитывая риск увеличения концентрации в плазме крови, одновременное применение клопидогреля и лекарственных средств, которые выводятся из организма преимущественно с помощью метаболизма, опосредованного ферментом CYP2C8 (таких как репаглинид, паклитаксел), требует осторожности.

За исключением информации относительно взаимодействия со специфическими лекарственными средствами, приведенной выше, исследования по взаимодействию клопидогреля с лекарственными средствами, которые обычно назначают больным атеротромбозом, не проводили. Однако пациенты, принимавшие участие в клинических исследованиях клопидогреля, применяли одновременно другие препараты, включая диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, средства, снижающие уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты GPR1b/13a, без признаков клинически значимых побочных реакций.

Антиретровирусная терапия (АРТ). Снижение влияния активного метаболита клопидогреля и снижение ингибирования тромбоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию, усиленную ритонавиром или кобициклатом (АРТ). Хотя клиническая значимость этих выводов является неопределенной, наблюдались спонтанные сообщения о ВИЧ-инфицированных пациентах, получавших усиленную АРТ и перенесли повторные окклюзионные явления после деобструкции или тромботические явления при лечении клопидогрелем. Действие клопидогреля и среднего ингибирования тромбоцитов может быть уменьшена при одновременном применении ритонавира.

Особенности применения.

Кровотечения и гематологические расстройства. Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных реакций следует немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдаются симптомы, свидетельствующие о возможности кровотечения (см. раздел «Побочные реакции»). Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрель следует

осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2 или СИОЗС, или другие лекарственные средства, такие как пентоксифиллин, применение которых сопровождается повышенным риском геморрагических явлений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Необходимо внимательно следить за проявлениями у пациентов симптомов кровотечения, в том числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце и хирургических вмешательств. Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае планового хирургического вмешательства, когда антитромбоцитарный эффект является временно нежелательным, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачам (в том числе стоматологу) о том, что они принимают клопидогрель, перед назначением им любой операции или перед применением другого лекарственного средства. Клопидогрель увеличивает продолжительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

Пациентов следует предупреждать, что во время лечения клопидогрелем (отдельно или в комбинации с АСК) кровотечение может останавливаться позже, чем обычно, и что пациенты должны сообщать врачу о каждом случае необычного (по локализации или длительности) кровотечения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Очень редко наблюдались случаи ТТП после применения клопидогреля, иногда даже после кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП является потенциально опасным состоянием, которое может приводить к летальному исходу, поэтому требует немедленного лечения, в частности плазмаферезом.

Приобретенная гемофилия. Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после применения клопидогреля. В случаях подтвержденного изолированного увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое сопровождается или не сопровождается кровотечением, вопрос о диагностировании приобретенной гемофилии должен быть рассмотрен. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать надлежащее лечение; применение клопидогреля таким пациентам следует прекратить.

Недавно перенесенный ишемический инсульт. Из-за недостаточных данных не рекомендуется назначать клопидогрель в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

Цитохром P4502C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: у пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме крови и менее выраженный антитромбоцитарный эффект при применении рекомендованных доз клопидогреля.

Так как клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, наиболее вероятно приведет к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме крови. Однако клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Субстраты фермента CYP2C8. Необходимо соблюдать осторожность пациентам, которые получают одновременно клопидогрель и лекарственные средства, являющиеся субстратами фермента CYP2C8.

Перекрестная повышенная чувствительность тиенопиридинов. Пациентов следует проверить относительно наличия в анамнезе повышенная чувствительности к другим тиенопиридинам (таких как клопидогрель, тиклопидин, прасугрель), так как поступали сообщения о перекрестной повышенной чувствительности тиенопиридинов. Применение тиенопиридинов может привести к возникновению от легких до тяжелых аллергических

реакций, таких как сыпь, отек Квинке, или гематологических реакций, таких как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, которые имели в анамнезе аллергические реакции и/или гематологические реакции на один тиенопиридин, могут иметь повышенный риск развития той же или другой реакции на другой тиенопиридин. Рекомендуется мониторинг о наличии признаков повышенной чувствительности у пациентов с известной аллергией на тиенопиридины.

Нарушения функции почек. Терапевтический опыт применения клопидогреля пациентами с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушения функции печени. Опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен, поэтому таким больным клопидогрель следует назначать с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Вспомогательные вещества. Лекарственное средство содержит лактозу. Пациенты с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы, не должны принимать этот препарат.

Особые указания по уничтожению остатков и отходов. Неиспользованный препарат или отходы нужно уничтожить в соответствии с местными требованиями.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Из-за отсутствия клинических данных о применении клопидогреля в период беременности нежелательно назначать препарат беременным женщинам (как мера предосторожности). Опыты на животных не обнаружили прямого или опосредованного отрицательного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие.

Период кормления грудью. Неизвестно, экскретируется ли клопидогрель в грудное молоко человека. В исследованиях на животных было показано, что он проникает в грудное молоко, поэтому во время лечения препаратом кормление грудью следует прекратить.

Фертильность. Во время исследований на лабораторных животных не было выявлено отрицательного влияния клопидогреля на фертильность.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Клопидогрель не влияет или имеет незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Взрослые, в том числе пациенты пожилого возраста. Атерокард следует принимать по 75 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

У больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение клопидогрелем следует начинать с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать дозой 75 мг 1 раз в сутки (с АСК в дозе 75–325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз АСК повышает риск кровотечения, не рекомендуется превышать дозу АСК 100 мг. Оптимальная длительность лечения формально не установлена. Результаты клинических исследований свидетельствуют в пользу применения препарата до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

Больным с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST клопидогрель следует принимать по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с однократной нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, с применением тромболитических препаратов или без них. Лечение больных старше 75 лет начинать без нагрузочной дозы клопидогреля. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать по крайней мере 4 недели. Польза от применения комбинации клопидогреля с АСК длительностью более 4 недель при этом заболевании не изучалась.

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрель следует применять в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Вместе с клопидогрелем следует начать и продолжать применение АСК (в дозе 75-100 мг в сутки).

В случае пропуска дозы:

- если с момента, когда необходимо было принять очередную дозу, прошло меньше 12 часов, пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а следующую дозу уже принять в обычное время;
- если прошло больше 12 часов, пациент должен принять очередную дозу в обычное время и не удваивать дозу с целью компенсации пропущенной дозы.

Почечная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с почечной недостаточностью ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и вероятностью возникновения геморрагического диатеза ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Дети.

Клопидогрель не следует применять детям, так как нет данных относительно эффективности применения препарата для этой возрастной категории пациентов.

Передозировка.

При передозировке клопидогреля возможно удлинение времени кровотечения с последующими осложнениями. В случае возникновения кровотечения рекомендуется симптоматическое лечение.

Лечение. Антидот фармакологической активности клопидогреля не известен. При необходимости быстрой коррекции удлиненного времени кровотечения действие клопидогреля может быть прекращено путем переливания тромбоцитарной массы.

Побочные реакции.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, лейкоцитопения, эозинофилия, нейтропения, включая тяжелую нейтропению, ТТП (см. раздел «Особенности применения»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны сердца: коунис-синдром (вазоспастическая аллергическая стенокардия/ аллергический инфаркт миокарда) как следствие реакции повышенной чувствительности к клопидогрелю.

Со стороны иммунной системы: сывороточная болезнь, анафилактические реакции; перекрестная повышенная чувствительность среди тиенопиридинов, таких как тиклопидин, прасугрель (см. раздел «Особенности применения»).

Психические расстройства: галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях – с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение; изменение вкусового восприятия.

Со стороны органов зрения: кровоизлияние в участок глаза (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное).

Со стороны органов слуха и лабиринта: головокружение.

Со стороны сосудов: гематома; тяжелое кровоизлияние, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: носовое кровотечение; кровотечения респираторных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечное кровотечение, диарея, абдоминальная боль, диспепсия; язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; ретроперитонеальное кровотечение; желудочно-кишечные и

ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (в частности, язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Со стороны гепатобилиарной системы: острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: подкожное кровоизлияние; сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура); буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, мультиформная эритема), острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, медикаментозный синдром повышенной чувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эритематозная или эксфолиативная сыпь, экзема, плоский лишай.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыделительных путей: гематурия; гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: кровотечение в месте инъекции, лихорадка.

Изменения в результатах лабораторных исследований: продление времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после одобрения лекарственного средства разрешительными органами есть важной процедурой. Это дает возможность осуществлять постоянный мониторинг соотношения «польза/риск» применения этого лекарственного средства.

Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях через национальные системы сообщений.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в пачке.

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

По 10 таблеток в блистере; по 4 блистера в пачке.

По 10 таблеток в блистере; по 7 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua