

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АТЕРОКАРД
(ATEROCARD)

Склад:

діюча речовина: clopidogrel;

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 (E 129) та індигокармін (E 132); гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); лактоза, моногідрат; триацетин; поліетиленгліколь; титану діоксид (E 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.

Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоциту та наступну активацію комплексу GРІІb/ІІІа під дією АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів. Клопідогрель також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненим АДФ, незворотно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Тромбоцити, що увійшли у взаємодію з клопідогрелем, змінюються до кінця їх життєвого циклу. Нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

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.

Після застосування внутрішньо дози 75 мг швидко всмоктується з ШКТ.

Середні пікові концентрації у плазмі крові незміненого клопідогрелю (близько 2,2-2,5 нг/мл після однократної дози 75 мг перорально) досягалися приблизно через 45 хвилин після застосування. Абсорбція становить не менше 50 %, як показує екскреція метаболітів клопідогрелю із сечею. Клопідогрель і основний (неактивний) метаболіт, що циркулює в крові, *in vitro* оборотно зв'язуються з білками плазми крові людини (98 % і 94 % відповідно). Цей зв'язок залишається насичуваним *in vitro* в межах широкого діапазону концентрацій.

Клопідогрель екстенсивно метаболізується у печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається з участю естераз та призводить до гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (яке складає 85 % від усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі крові), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому Р450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолове похідне – активний метаболіт. *In vitro* цей метаболічний шлях опосередкований ферментами СYP3A4, СYP2C19, СYP1A2 та СYP2B6. Активний метаболіт клопідогрелю, який був виділений *in vitro*, швидко та незворотно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Через 120 годин після застосування всередину, приблизно 50 % застосованої дози виділяється з сечею і 46 % – з калом. Після перорального застосування однократної дози період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіта, що циркулює у крові, складає 8 годин після однократного та багаторазового застосування препарату.

Фармакогенетика. Кілька поліморфних ферментів CYP450 перетворюють клопідогрель у активний метаболіт, активуючи його. CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіта, так і проміжного метаболіта 2-оксо-клопідогрелю. Фармакокінетика активного метаболіта та антитромбоцитарні ефекти, за даними вимірювання агрегації тромбоцитів, відрізняються в залежності від генотипу CYP2C19. Алель CYP2C19*1 відповідає повністю функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідають ослабленому метаболізму. Дані алелі є відповідальними за 85 % алелей, що ослаблюють функцію у білих та 99 % у азіатів. До інших алелей, асоційованих з ослабленим метаболізмом, належать CYP2C19*4, *5, *6, *7 та *8, однак у населення вони зустрічаються значно рідше.

Клінічні характеристики.

Показання.

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 діагностовані 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 ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
 - із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (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 показаний дорослим пацієнтам з 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. Див. також розділ «Фармакологічні властивості».

Протипоказання.

Гіперчутливість до клопідогрелю або до будь-якого з компонентів препарату, тяжке порушення функцій печінки, гостра кровотеча (пептична виразка, внутрішньочерепний крововилив).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оральні антикоагулянти. Не рекомендується одночасне застосування з клопідогрелем, оскільки існує ризик підвищення інтенсивності кровотечі.

Інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa. Атерокард слід з обережністю призначати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі через травму, хірургічне втручання або інші патологічні стани, при яких одночасно застосовують інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). АСК не змінює інгібіторну дію 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 впродовж 1 дня не спричинювало значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок застосування клопідогрелю. Оскільки можлива взаємодія між клопідогрелем і ацетилсаліциловою кислотою з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності. Незважаючи на це, клопідогрель і АСК застосовувалися разом до 1 року.

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

Тромболітичні засоби. Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та гепарину була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота клінічно значущої кровотечі була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину з АСК.

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

Комбінація з іншими лікарськими засобами.

Оскільки клопідогрель перетворюється на свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, може призвести до зменшення концентрації активного метаболіта клопідогрелю у плазмі крові, а також до зниження клінічної ефективності. Слід уникати одночасного застосування препаратів, які пригнічують активність CYP2C19. До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін та хлорамфенікол.

Інгібітори протонного насоса. Хоча докази свідчать про те, що ступінь пригнічення активності CYP2C19 під дією різних препаратів, що належать до класу інгібіторів протонного насоса, не є однаковим, існують дані, що вказують на можливість взаємодії практично з усіма препаратами цього класу. Тому слід уникати одночасного застосування інгібіторів протонного насоса, за винятком випадків, коли це є абсолютно необхідним. Немає доказів того, що інші препарати, які зменшують продукцію кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H₂-блокатори (за винятком циметидину, який є інгібітором CYP2C9) або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

У результаті досліджень не було виявлено клінічно значущої взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася практично незміненою при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом* та *естрогеном*.

Фармакокінетичні властивості *дигоксину* або *теофіліну* не змінювалися при одночасному застосуванні з клопідогрелем. *Антацидні засоби* не впливають на рівень абсорбції клопідогрелю.

Дані досліджень свідчать про те, що карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це може потенційно підвищувати рівні в плазмі крові фенітоїну, толбутаміду та НПЗП, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9. Незважаючи на це, результати досліджень свідчать, що фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

Не відмічено клінічно значущої взаємодії препарату з діуретиками, бета-адреноблокаторами, інгібіторами АПФ, блокаторами кальцієвих каналів, засобами, які розширюють коронарні судини, антацидами, антидіабетичними (включаючи інсулін), гіпохолестеринемічними, протипілептичними засобами, антагоністами GPIIb/IIIa, при гормонозамісній терапії.

Особливості застосування.

Кровотеча та гематологічні розлади. Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних дій 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 обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи інгібітори ЦОГ-2. Необхідно уважно стежити за проявами у хворих 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 випадку планового хірургічного втручання, що тимчасово не потребує застосування антитромбоцитарних засобів, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у тому числі стоматолога) про те, що вони застосовують клопідогрель, перед

призначенням їм будь-якої операції або перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

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

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП). Дуже рідко спостерігалися випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (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, і тому потребує негайного лікування, у тому числі і проведення плазмаферезу.

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

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

Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові та менш виражений антитромбоцитарний ефект. Зараз існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта.

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 запобіжним заходом є виключення одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); перелік інгібіторів CYP2C19 наведено у розділі «Фармакокінетика»).

Перехресна реактивність поміж тієнопіридинів. Слід перевірити наявність в анамнезі пацієнта гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну алергію поміж тієнопіридинів (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення алергічних реакцій від легкого до важкого ступеня тяжкості, таких як висипання, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які в минулому 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 на перехресну реактивність.

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність клінічних даних застосування клопідогрелю у період вагітності препарат небажано призначати вагітним жінкам (як застережний захід). Досліди на тваринах не виявили негативного впливу клопідогрелю на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток.

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. 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.

Препарат не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У випадках, якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення, слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та хворі літнього віку. Атерокард призначати по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Для хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС) без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 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 призначати 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 лікування комбінацією клопідогрелю з АСК тривалістю понад 4 тижні при даному захворюванні не вивчалася.

Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

У випадку пропуску прийому дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнт має негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати у звичайний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнт має прийняти чергову дозу у звичайний час і не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

Діти та підлітки. Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності препарату (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Порушення функцій нирок. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам з порушенням функцій нирок обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функцій печінки. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та імовірністю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату у дитячому віці не встановлені.

Передозування.

Симптоми: подовжений час кровотечі з наступними ускладненнями.

Лікування: симптоматичне. При необхідності швидкої корекції подовженого часу кровотечі ефект препарату може бути усунений переливанням тромбоцитарної маси. Антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий.

Побічні реакції.

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

З боку імунної системи: сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції; перехресна гіперчутливість поміж тієнопридинів (таких як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»).

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

З боку органів зору: кровотеча в ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна).

З боку органів слуху та рівноваги: запаморочення.

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

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

З боку гепатобілярної системи: гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функцій печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: підшкірний крововилив; висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура); бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, еритематозне висипання, кропив'янка, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS синдром), екзема, плесканий лишай.

З боку кістково-м'язової системи, сполучної та кісткової тканини: кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовивідної системи: гематурія; гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

Психіатричні порушення: галюцинації, сплутаність свідомості.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: носова кровотеча; кровотечі респіраторного шляху (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія.

Загальні порушення: гарячка.

Лабораторні дослідження: подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 або 4 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київський вітамінний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Web-сайт: www.vitamin.com.ua