

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АТЕРОКАРД

Состав:

действующее вещество: clopidogrel;

1 таблетка содержит клопидогреля гидросульфата в пересчете на клопидогрель 75 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, магния стеарат, крахмал прежелатинизированный, повидон, полиэтиленгликоль 6000; смесь для пленочного покрытия Opadry II Pink: алюминиевые лаки очаровательный красный (E 129) и индигокармин (E 132), гипромелоза, лактозы моногидрат, триацетин, полиэтиленгликоль, титана диоксид (E 171).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа. Антитромботические средства. Антиагреганты. Код АТС В01А С04.

Клинические характеристики.

Показания.

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:

- без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе у пациентов, которым был установлен стент при проведении чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой;

- с острым инфарктом миокарда, с подъемом сегмента ST в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (у больных, которые получают стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Противопоказания.

Гиперчувствительность к клопидогрелю или любому из компонентов препарата, тяжелая печеночная недостаточность, состояния, сопровождающиеся риском острого кровотечения (пептическая язва, внутричерепное кровоизлияние и т. п.), наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы, беременность, период кормления грудью, детский возраст (до 18 лет).

Способ применения и дозы.

Взрослые и больные пожилого возраста. Внутрь по 1 таблетке (75 мг) 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

У больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение Атерокардом начинают с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжают дозой 75 мг раз в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 75–325 мг в сутки. Поскольку применение более высоких доз АСК повышает риск кровотечения, рекомендуется не превышать дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг. Оптимальная длительность лечения не установлена. Результаты 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 назначают по 75 мг один 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 начинают без нагрузочной дозы клопидогреля. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать, по крайней мере, четыре недели. Польза от комбинации клопидогреля с АСК более четырех недель при данном заболевании не изучалась.

Фармакогенетика. У лиц с ослабленным метаболизмом CYP2C19 наблюдался пониженный ответ на лечение клопидогрелем. Оптимальный режим дозирования у лиц с ослабленным метаболизмом пока не установлен.

Почечная недостаточность. Опыт применения препарата у пациентов с почечной недостаточностью ограничен. Препарат следует применять с осторожностью (см. раздел «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность. Опыт применения препарата у пациентов с заболеваниями печени и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен. Препарат следует применять с осторожностью (см. раздел «Особенности применения»).

Побочные реакции. Возможны побочные реакции, которые встречались со следующей частотой: распространенные (от 1/100 до 1/10), нераспространенные (от 1/1000 до 1/100), редко распространенные (от 1/10 000 до 1/1000), очень редко распространенные (менее 1/10 000):

со стороны системы кроветворения: нераспространенные — тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко распространенные — нейтропения (включая выраженную); очень редко распространенные — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, анемия (в том числе апластическая), панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения;

со стороны сердечно-сосудистой системы: распространенные — гематома; очень редко распространенные — тяжелое кровоизлияние, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия;

со стороны пищеварительной системы: распространенные — боль в животе, диарея, диспепсия, желудочно-кишечное кровотечение; нераспространенные — тошнота, запор, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, метеоризм; редко распространенные — ретроперитонеальное кровотечение; очень редко распространенные — панкреатит, колит (в том числе язвенный или лимфоцитарный), желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом, стоматит;

со стороны гепатобилиарной системы: очень редко распространенные — острая печеночная недостаточность, гепатит, нарушение функциональных проб печени;

со стороны центральной нервной системы: нераспространенные — головная боль, парестезия, головокружение, внутричерепное кровоизлияние (в некоторых случаях — с летальным исходом); очень редко распространенные — спутанность сознания, галлюцинации, нарушение вкуса;

со стороны органов чувств: нераспространенные — глазное кровоизлияние (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное); редко распространенные — головокружение (патология уха и лабиринта);

со стороны кожи и подкожной клетчатки: распространенные — подкожное кровоизлияние; нераспространенные — кожная сыпь, зуд, пурпура; очень редко распространенные — ангионевротический отек, эритематозная сыпь, буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), крапивница, экзема, плоский лишай;

со стороны органов дыхания: распространенные — носовое кровоизлияние; очень редко распространенные — кровоизлияние органов дыхания (кровохарканье, легочное кровоизлияние), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит;

со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко распространенные — гемартроз, артрит, артралгия, миалгия;

со стороны мочевыделительной системы: нераспространенные — гематурия; очень редко распространенные — гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови;

Наблюдались *реакции повышенной чувствительности:* очень редко распространенные — сывороточная болезнь, анафилактические реакции;

лабораторные показатели: нераспространенные — удлинение времени кровотечения, снижение уровня нейтрофилов и тромбоцитов;

другие: распространенные — кровоизлияние в месте инъекции; очень редко распространенные — лихорадка.

Передозировка.

Симптомы: удлиненное время кровотечения с последующими осложнениями.

Лечение: Симптоматическое. При необходимости быстрой коррекции удлиненного времени кровотечения эффект препарата может быть устранен переливанием тромбоцитарной массы. Антидот фармакологической активности клопидогреля не известен.

Применение в период беременности или кормления грудью.

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

Неизвестно, экскретируется ли клопидогрель в грудное молоко. В исследованиях на животных

было показано, что он проникает в грудное молоко, поэтому во время лечения препаратом кормление грудью следует прекратить.

Дети. Безопасность и эффективность применения препарата в детском возрасте не установлены.

Особенности применения.

Если во время применения препарата наблюдаются симптомы, свидетельствующие о возможности кровотечения, следует немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных действий. Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрель следует осторожно применять у пациентов 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 нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности ингибиторов ЦОГ-2. Необходимо внимательно следить за проявлениями у больных симптомов кровотечения, в том числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце и хирургических вмешательств.

В случае планового хирургического вмешательства, которое временно не требует применения антитромбоцитарных средств, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачам о том, что они принимают клопидогрель, перед назначением им любой операции или перед применением нового лекарственного средства. Клопидогрель увеличивает продолжительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять у пациентов с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

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

Очень редко наблюдались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) после применения клопидогреля, иногда даже после кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП потенциальное состояние, угрожающее жизни, и требует немедленного лечения, в частности плазмофорезом.

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

Фармакогенетика. По данным литературы, у пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме и менее выраженный антитромбоцитарный эффект. У них, как правило, значительно чаще возникают сердечно-сосудистые события после инфаркта миокарда в сравнении с пациентами с нормальным функционированием CYP2C19 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Терапевтический опыт применения клопидогреля пациентами с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

Опыт применения препарата у пациентов с заболеваниями печени средней тяжести и

возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен. Поэтому таким больным клопидогрель следует назначать с осторожностью.

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

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Препарат не влияет или имеет незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. В случаях, если во время лечения препаратом наблюдается головокружение, следует избегать управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Оральные антикоагулянты. Не рекомендуется одновременное применение с препаратом, поскольку существует риск повышения интенсивности кровотечения.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Атерокард следует с осторожностью назначать пациентам с повышенным риском кровотечения из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, при которых одновременно применяют ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Ацетилсалициловая кислота (АСК). АСК 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 два раза в сутки в течение одного дня не вызывало значительного увеличения времени кровотечения. Поскольку возможно взаимодействие между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности. Несмотря на это, клопидогрель и АСК принимались вместе в течение до одного года.

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

Тромболитические средства. Безопасность одновременного применения клопидогреля, фибриноспецифических или фибринонеспецифических тромболитических агентов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота 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 может увеличивать количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако пока нет данных о взаимодействии препарата с другими НПВП и до сих пор не установлено повышается ли риск кровотечений при применении со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в частности ингибиторов ЦОГ-2 с клопидогрелем.

Комбинация с другими лекарственными средствами.

Поскольку клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, может привести к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме, а также к снижению клинической эффективности. Следует избегать одновременного применения препаратов, которые угнетают активность CYP2C19.

К препаратам, угнетающим активность CYP2C19, относятся омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Ингибиторы протонного насоса. Хотя доказательства свидетельствуют о том, что степень угнетения активности CYP2C19 под действием разных препаратов, принадлежащих к классу ингибиторов протонного насоса, не одинаковая, существуют данные, указывающие на возможность взаимодействия практически со всеми препаратами этого класса. Поэтому следует избегать одновременного применения ингибиторов протонного насоса, за исключением случаев, когда это абсолютно необходимо. Нет доказательств того, что другие препараты, уменьшающие выработку кислоты в желудке, как например H₂-блокаторы или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля.

В результате исследований не было обнаружено клинически значимого взаимодействия при применении клопидогреля одновременно с *атенололом*, *нифедипином* или с обеими препаратами. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля оставалась практически неизменной при одновременном применении с *фенобарбиталом*, *циметидином* и *эстрогеном*.

Фармакокинетические свойства *дигоксина* или *теофиллина* не изменялись при одновременном применении с клопидогрелем. *Антацидные средства* не влияют на уровень абсорбции клопидогреля.

Данные исследований свидетельствуют о том, что карбоксильные метаболиты клопидогреля могут угнетать активность цитохрома P450 2C9. Это может потенциально повышать уровни в плазме фенитоина, толбутамида и НПВП, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450 2C9. Несмотря на это, результаты исследований свидетельствуют, что фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелем.

Не отмечено клинически значимого взаимодействия препарата с диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов, средствами, расширяющими коронарные сосуды, антацидами, антидиабетическими (включая инсулин), гипохолестеринемическими, противоэпилептическими средствами, антагонистами GPIIb/IIIa, при гормонзаместительной терапии.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. 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. Клопидогрель также угнетает агрегацию тромбоцитов, индуцированную другими агонистами, путем блокирования повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ, необратимо модифицирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Тромбоциты, вошедшие во взаимодействие с клопидогрелем, изменяются до конца их жизненного цикла. Нормальная функция тромбоцитов

восстанавливается со скоростью, отвечающей скорости обновления тромбоцитов.

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. После приема внутрь в дозе 75 мг быстро всасывается из ЖКТ. Средние пиковые концентрации в плазме неизмененного клопидогреля (около 2,2–2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг перорально) достигались приблизительно через 45 мин после приема. Абсорбция составляет не менее 50%, как показывает экскреция метаболитов клопидогреля с мочой. Клопидогрель и основной (неактивный) метаболит, циркулирующий в крови, *invitro* обратимо связываются с белками плазмы человека (98% и 94% соответственно). Эта связь остается насыщенной *invitro* в пределах широкого диапазона концентраций.

Клопидогрель экстенсивно метаболизируется в печени. *Invitro iinvivo* существует два основных пути его метаболизма: один проходит с участием эстераз и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (которое составляет 85% от всех метаболитов, циркулирующих в плазме), а в другой вовлечены ферменты системы цитохрома P450. Сначала клопидогрель превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрель. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловое производное — активный метаболит. *Invitro* этот метаболический путь опосредован ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Активный метаболит клопидогреля, который был выделен *invitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, препятствуя агрегации тромбоцитов.

Через 120 часов после приема внутрь, приблизительно 50% от принятой дозы выделяется с мочой и 46% — с калом. После перорального приема однократной дозы, период полувыведения клопидогреля составляет около 6 часов. Период полувыведения основного (неактивного) метаболита, циркулирующего в крови, составляет 8 часов после однократного и многократного приема препарата.

Фармакогенетика. Несколько полиморфных ферментов CYP450 преобразуют клопидогрель в активный метаболит, активируя его. CYP2C19 участвует в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика активного метаболита и антитромбоцитарные эффекты, по данным измерения агрегации тромбоцитов, отличаются в зависимости от генотипа CYP2C19. Аллель CYP2C19*1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, в то время как аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 соответствуют ослабленному метаболизму. Данные аллели отвечают за 85% аллелей, ослабляющих функцию у белых и 99% у азиатов. К другим аллелям, ассоциированным с ослабленным метаболизмом, принадлежат CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но у населения они встречаются гораздо реже.

Фармацевтические характеристики.

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

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере; по 1 или 4 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

