

# ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АТЕРОКАРД

## **Склад:**

**діюча речовина:** clopidogrel;

1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у перерахуванні на клопідогрель 75 мг;

**допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, магнію стеарат, крохмаль прежелатинізований, повідон, поліетиленгліколь 6000; суміш для плівкового покриття Opadry II Pink: алюмінієві лаки чарівний червоний (E 129) та індигокармін (E 132), гіпромелоза, лактози моногідрат, триацетин, поліетиленгліколь, титану діоксид (E 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Антиагреганти. Код АТС B01A C04.

## **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 з 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;

- 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).

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до клопідогрелю або до будь-якого з компонентів препарату, тяжка печінкова недостатність, стани, що супроводжуються ризиком гострої кровотечі (пептична виразка, внутрішньочерепний крововилив, тощо), спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, вагітність, період годування груддю, дитячий вік (до 18 років).

### **Спосіб застосування та дози.**

**Дорослі та хворі літнього віку.** Внутрішньо по 1 таблетці (75 мг) 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

У хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування Атерокардом починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують дозою 75 мг один раз на добу в поєднанні 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 не встановлена. Результати досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

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

*Фармакогенетика.* У осіб з послабленим метаболізмом CYP2C19 спостерігалася знижена відповідь на лікування клопідогрелем. Оптимальний режим дозування у осіб з послабленим метаболізмом поки що не встановлений.

*Ниркова недостатність.* Досвід застосування препарату у пацієнтів з нирковою недостатністю обмежений. Препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

*Печінкова недостатність.* Досвід застосування препарату у пацієнтів із захворюваннями печінки та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений. Препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

**Побічні реакції.** Можливі побічні реакції, які зустрічались з наступною частотою: поширені (від 1/100 до 1/10), непоширені (від 1/1000 до 1/100), рідко поширені (від 1/10 000 до 1/1000), дуже рідко поширені (менше 1/10 000):

*з боку системи кровотворення:* непоширені — тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія; рідко поширені — нейтропенія (включаючи виражену); дуже рідко поширені — тромботична тромбоцитопенічна пурпура, анемія (у тому числі апластична), панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, гранулоцитопенія;

*з боку серцево-судинної системи:* поширені — гематома; дуже рідко поширені — тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія;

*з боку травної системи:* поширені — біль у животі, діарея, диспепсія, шлунково-кишкова кровотеча; непоширені — нудота, запор, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, метеоризм; рідко поширені — ретроперитонеальний крововилив; дуже рідко поширені — панкреатит, коліт (у тому числі виразковий або лімфоцитарний), шлунково-кишкова та ретроперитонеальна кровотеча з летальним кінцем, стоматит;

*з боку гепатобіліарної системи:* дуже рідко поширені — гостра печінкова недостатність, гепатит, порушення функціональних проб печінки;

*з боку центральної нервової системи:* непоширені — головний біль, парестезія, запаморочення, внутрішньочерепна кровотеча (у деяких випадках — з летальним наслідком); дуже рідко поширені — сплутаність свідомості, галюцинації, порушення смаку;

з боку органів чуття: непоширені — очна кровотеча (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна); рідко поширені — запаморочення (патологія вуха та лабіринту);

з боку шкіри та підшкірної клітковини: поширені — підшкірний крововилив; непоширені — шкірні висипання, свербіж, пурпура; дуже рідко поширені — ангіоневротичний набряк, еритематозний висип, бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), кропив'янка, екзема, плоский лишай;

з боку органів дихання: поширені — носова кровотеча; дуже рідко поширені — кровотеча органів дихання (кровохаркання, легенева кровотеча), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт;

з боку опорно-рухового апарату: дуже рідко поширені — гемартроз, артрит, артралгія, міалгія;

з боку сечовидільної системи: непоширені — гематурія; дуже рідко — гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові;

Спостерігалися реакції підвищеної чутливості: дуже рідко поширені — сироваткова хвороба, анафілактичні реакції;

лабораторні показники: непоширені — подовження часу кровотечі, зниження рівня нейтрофілів і тромбоцитів;

інші: поширені — кровотеча в місці ін'єкції; дуже рідко поширені — гарячка.

### **Передозування.**

*Симптоми:* подовжений час кровотечі з наступними ускладненнями.

*Лікування:* Симптоматичне. При необхідності швидкої корекції подовженого часу кровотечі ефект препарату може бути усунутий переливанням тромбоцитарної маси. Антитод фармакологічної активності клопідогрелю не відомий.

### **Застосування в період вагітності або годування груддю.**

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

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

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

### **Особливості застосування.**

Якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі, слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних дій.

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, зокрема інгібіторів 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.

У випадку планового хірургічного втручання, що тимчасово не потребує застосування антитромбоцитарних засобів, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікарям про те, що вони приймають клопідогрель, перед призначенням їм будь-якої операції чи перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової й внутрішньоочної).

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

Дуже рідко спостерігалися випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) після застосування клопідогрелю, іноді навіть після короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП потенційно є станом що загрожує життю, та потребує негайного лікування, зокрема плазмофорезом.

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

*Фармакогенетика.* За даними літератури, у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі та менш виражений антитромбоцитарний ефект. У них, як правило, значно частіше виникають серцево-судинні події після інфаркту міокарда порівняно із пацієнтами із нормальним функціонуванням CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтами з нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю.

Досвід застосування препарату у пацієнтів із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений. Тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю.

Атерокард містить лактозу. Пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

***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.

***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 два рази на добу протягом одного дня не спричинювало значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому 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 приймалися разом протягом до одного року.

*Гепарин.* За даними дослідження, клопідогрель не потребував коригування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію у здорових. 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, 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. Доказів того, що інші препарати, які зменшують продукцію кислоти у шлунку, такі як наприклад H<sub>2</sub>-блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю немає.

В результаті досліджень клінічно значущої взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася практично незмінною при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом*, *циметидином* 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 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, протиепілептичними засобами, антагоністами GPIIb/IIIa, при гормонзамісній терапії.

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоциту та наступну активацію комплексу GPIIb/IIIa 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 в середньому через 5 днів після припинення лікування.

**Фармакокінетика.** Після прийому внутрішньої дози 75 мг швидко всмоктується з ШКТ.

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

Клопідогрель екстенсивно метаболізується в печінці. *Invitro* та *invivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається за участю естераз та приводить до гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (яке складає 85% від усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому P450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. В результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолове похідне — активний

метаболіт. *In vitro* цей метаболічний шлях опосередкований ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 та CYP2B6. Активний метаболіт клопідогрелю, який був виділений *invitro*, швидко та незворотно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

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

#### **Фармацевтичні характеристики.**

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

**Термін придатності.** 2 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.

