

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
РЕОДАР
(REODAR)

Склад:

діюча речовина: clopidogrel;

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

допоміжні речовини: манітол (Pearlitol SD 200), целюлоза мікрокристалічна (Avicel PH 112), гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена (L-HPC, LH-11), кремнію діоксид колоїдний безводний, поліетиленгліколь 6000, олія рицинова гідрогенізована, опадрай 85 G54240 рожевий (титану діоксид, заліза оксид червоний).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антитромботичні засоби. Антиагреганти. Клопідогрель. Код АТС В01А С04.

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 діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- у хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі в 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.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність; гостра кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив); спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози. Вагітність і період годування груддю. Дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та хворі літнього віку. Реодар призначають по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують дозою 75 мг один раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75 - 325 мг на добу). Оскільки застосування високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не 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.

У хворих із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Лікування хворих старше 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від комбінації клопідогрелю з АСК понад 4 тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Ниркова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату у пацієнтів з нирковою недостатністю обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи: непоширені – тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія; рідко поширені – нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію; дуже рідко поширені – тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, анемія.

З боку імунної системи: дуже рідко поширені – сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції.

З боку психіки: дуже рідко поширені – галюцинації, сплутаність свідомості.

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

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

З боку вуха та лабіринту: рідко поширені – запаморочення.

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

З боку дихальної системи: поширені – носова кровотеча; дуже рідко поширені – кровотечі респіраторного тракту (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт.

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

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

З боку шкіри: поширені – підшкірний крововилив; непоширені – висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура); дуже рідко поширені – бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, еритематозні висипання, кропив'янка, екзема, плоский лишай.

З боку кістково-м'язової системи: дуже рідко поширені – кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міальгія.

З боку сечовидільної системи: непоширені – гематурія; дуже рідко поширені – гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

Загальні порушення: поширені – кровотечі у місці ін'єкції; дуже рідко поширені – гарячка.

Лабораторні показники: непоширені – подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Передозування.

Симптоми: при передозуванні клопідогрелю може спостерігатися подовження часу кровотечі з наступними ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

Лікування: антидот фармакологічної активності клопідогрелю не відомий. За необхідності негайного коригування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена переливанням тромбоцитарної маси.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

У період вагітності і годування груддю препарат не застосовують.

Під час лікування препаратом Реодар годування груддю слід припинити.

Діти.

Безпека та ефективність застосування клопідогрелю дітям не встановлені, тому не слід призначати препарат цій віковій групі пацієнтів.

Особливості застосування.

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. 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 П₂/Ша 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. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки він може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

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, у тому числі стоматологам, 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 попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або в 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 його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно станом, що загрожує життю та потребує негайного лікування, зокрема плазмафорезом.

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

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

Досвід застосування препарату у пацієнтів 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»).

Реодар містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричинити розлад шлунка та діарею.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування Реодару з пероральними антикоагулянтами не

рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори глікопротеїну Пб/Ша. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі через травму, хірургічне втручання або інші патологічні стани, при яких одночасно застосовують інгібітори глікопротеїну Пб/Ша (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ацетилсаліцилова кислота 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 протягом одного дня не спричинювало значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і ацетилсаліциловою кислотою з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, клопідогрель і АСК приймалися разом протягом до 1 року (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Гепарин. За даними клінічного дослідження, проведеного на здорових добровольцях, 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 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 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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У клінічному дослідженні, проведеному на здорових добровольцях, 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Було проведено ряд клінічних досліджень з 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 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 впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Дані, отримані в ході досліджень мікросом печінки людини, свідчать про те, що карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це може потенційно підвищувати рівень у плазмі крові таких лікарських засобів, як фенітоїн і толбутамід та НПЗП, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9. Незважаючи на це, фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

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

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. Для утворення активної інгібіції агрегації тромбоцитів необхідна біотрансформація клопідогрелю. Клопідогрель також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненням АДФ. Клопідогрель незворотно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, 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 7 днів після припинення лікування.

Фармакокінетика. Після повторного перорального прийому дози 75 мг на добу клопідогрель швидко абсорбується. Однак концентрація основної сполуки в плазмі дуже низька та через 2 години після прийому не досягає межі вимірювання (0,00025 мг/л). Абсорбція становить принаймні 50%, виходячи з рівня метаболітів клопідогрелю, що виводяться із сечею.

Клопідогрель швидко метаболізується в печінці. Його основний метаболіт (похідне карбонової кислоти) є неактивним і становить 85 % циркулюючої в плазмі сполуки. Максимальна концентрація даного метаболіту в плазмі (близько 3 мг/л після застосування повторних пероральних доз 75 мг) досягається приблизно через годину після прийому.

Клопідогрель є попередником діючої речовини. Його активний метаболіт (тіолове похідне) утворюється шляхом окиснення клопідогрелю у 2-оксо-клопідогрель з подальшим гідролізом. Окиснювальна реакція регулюється переважно ізоферментами цитохрому P450 – 2B6 і 3A4 та меншою мірою – 1A1, 1A2 і 2C19. Активний тіоловий метаболіт, який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами тромбоцитів, пригнічуючи таким чином агрегацію тромбоцитів. Цей метаболіт у плазмі не виявляється.

Кінетика основного циркулюючого метаболіту лінійна (підвищення концентрації в плазмі пропорційно до дози) у межах доз від 50 до 150 мг клопідогрелю.

Клопідогрель та основний циркулюючий метаболіт зворотно зв'язуються з білками людської плазми *in vitro* (98 % і 94 % відповідно). Зв'язування не насичується *in vitro* в широкому діапазоні концентрацій.

Після застосування пероральної дози клопідогрелю з міткою 14C близько 50 % виділяється із сечею та приблизно 46 % – із калом протягом 120 годин після прийому. Період напіввиведення головного циркулюючого метаболіту становить 8 годин після одноразового й повторного прийому.

Концентрації основного циркулюючого метаболіту в плазмі крові при застосуванні 75 мг клопідогрелю на добу були нижчі у пацієнтів з тяжкими захворюваннями нирок (кліренс креатиніну від 5 до 15 мл/хв) порівняно з особами із захворюванням нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) і з рівнями, що спостерігалися в інших дослідженнях у здорових добровольців. Хоча пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було нижче (25 %), ніж у здорових добровольців, подовження тривалості кровотечі було таким самим, як у здорових добровольців, які приймали 75 мг клопідогрелю на добу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки рожевого кольору, круглої форми, двоопуклі, вкриті оболонкою.

Термін придатності.

ЗАТВЕРДЖЕНО
2 роки з дати виготовлення «in bulk».

Сторінка 6 з 6. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці в оригінальній упаковці при температурі до 25 °С.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у стрипі; по 1 або 3 стрипи у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЗАО «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.