

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

АСПІГРЕЛЬ

(ASPIGREL)

Склад:

діючі речовини: 1 капсула містить клопідогрелю (у вигляді клопідогрелю бісульфату) 75 мг; ацетил саліцилової кислоти 75 мг;

допоміжні речовини для клопідогрелю: бетациклодекстрин, тальк, кремній колоїдний безводний; крохмаль кукурудзяний, мікрокристалічна целюлоза;

допоміжні речовини для таблетки уповільненої дії ацетил саліцилової кислоти – крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, тальк очищений, кислота лимона, кислота стеаринова, аеросил;

покриття таблетки ацетил саліцилової кислоти: целюлози ацетофталат, дибутилфталат, тартразин жовтий.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти.

Код АТС B01A C30.

Клінічні характеристики. Показання.

- Гострий коронарний синдром (нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда без зубця Q2, інфаркт міокарду з підйомом сегменту ST), у тому числі при проведенні через шкірних коронарних втручань;
- Тривала вторинна профілактика гострого коронарного синдрому після через шкірних коронарних втручань (ЧКВ), як зі стентуванням, так і без нього.

Протипоказання.

- Підвищена індивідуальна чутливість до клопідогрелю або ацетил саліцилової кислоти;
- Виражена печінкова недостатність;
- Гостра кровотеча, у том числі, шлунково-кишкова кровотеча;
- Внутрішньо черепний крововилив;
- Геморагічний діатез;
- Бронхіальна астма, індукована застосуванням саліцилатів і не стероїдних протизапальних засобів, "аспіринова тріада" (сполучення бронхіальної астми, рецидивуючого поліпозу носа і навколо носових пазух і чутливість до ацетил саліцилової кислоти);
- Вагітність і період годування груддю;
- Дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та хворі літнього віку. Аспігрель призначають по 1 капсулі один раз на добу незалежно від прийому їжі.

Гострий коронарний синдром. Аспігрель призначають з першого дня розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) в незалежності від його варіанту. При ГКС без підйому сегменту ST (нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда без зубця Q) з метою посилення антитромботичної дії одночасно з Аспігрелем призначають нефракційований гепарин або низькомолекулярні гепарини, при цьому перевагу віддають еноксапарину (наприклад,

Еклексія). При ГКС з підйомом сегменту ST (інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST), крім призначення гепаринів, одночасно з Аспігрелем проводять тромболітичну терапію фібрин специфічними (наприклад, альтеплаза) або фібрин неспецифічними (наприклад,

Стрепталізе) фібринолітиками. При призначенні гепаринів і тромболітичної терапії варто враховувати відповідні протипоказання.

При ГКС без підйому сегменту ST терапія Аспігрелем повинна продовжуватися протягом 12 місяців, при ГКС з підйомом сегменту ST – протягом 1 місяця. Ефективність більш тривалої терапії комбінацією клопідогрелю і ацетил саліцилової кислоти у контрольованих клінічних дослідженнях не оцінювалась, проте вона може бути доцільною для подальшої вторинної профілактики гострого коронарного синдрому. Рішення про доцільність продовження терапії Аспігрелем більш вищезгаданих термінів приймає лікар індивідуально у кожному випадку.

Тривала вторинна профілактика гострого коронарного синдрому після чрезшкірних коронарних втручань (ЧКВ). Аспігрель призначають з профілактичною метою після ЧКВ, як зі стентуванням, так і без нього, протягом 12 місяців. При цьому терапія Аспігрелем повинна обов'язково продовжуватися не менше 1 місяця після встановлення металевого стенту; не менше 3 місяців після сіролімус-елютінг стенту; не менше 6 місяців після пакл

Побічні реакції.

Відповідно до рекомендацій ВОЗ, частота побічних ефектів класифікується наступним чином: часто – 1-10%, нечасто – 0.1-1%, рідко – 0.01-0.1%, дуже рідко – < 0.01%.

Клопідогрель. Геморагічні порушення. Кровотечі є найбільш частою побічною дією клопідогрелю. Зафіксовані окремі випадки тяжких кровотеч, у том числі з летальним кінцем (особливо внутрішньо черепні, шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі), тяжкі випадки шкірних кровотеч (пурпура), м'язово-скелетні кровотечі (гемартроз, гематома), очні кровотечі (кон'юнктивні, окулярні, ретинальні), носові кровотечі, кровотечі з респіраторного тракту (кровохаркання, легенева кровотеча), гематурія та кровотеча з операційної рани. У більшості випадків кровотечі спостерігалися протягом першого місяця лікування. У хворих, які припинили прийом клопідогрелю більш ніж за 5 днів до хірургічного втручання, не спостерігалось підвищення частоти великих кровотеч протягом 7 днів після операції з коронарного шунтування.

Гематологічні порушення. Дуже рідко – тяжка тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$), агранулоцитоз, анемія та апластична анемія/панцитопенія, тяжка нейтропенія ($< 0,45 \times 10^9/\text{л}$). Украй рідко після застосування клопідогрелю спостерігалися випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП). ТТП характеризується тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними порушеннями, дисфункцією нирок та гіпертермією. ТТП є станом, який потребує негайного втручання, включаючи плазмаферез.

Порушення функції нирок. Дуже рідко – підвищення рівня креатиніну, гломерулонефрит.

Порушення функції печінки. Дуже рідко – зміни в лабораторних показниках функції печінки (підвищення рівня трансаміназ) та гепатити.

Порушення центральної і периферичної нервової системи. Нечасто – головний біль, запаморочення, парестезії. Дуже рідко – сплутаність свідомості та галюцинації.

Шлунково-кишкові розлади. Часто – абдомінальний біль, диспепсія, пронос. Нечасто – нудота, печія, блювання, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, запор, метеоризм і гастрит. Дуже рідко – панкреатит, коліт (включаючи виразковий), стоматит.

Алергічні реакції. Нечасто – висип, свербіж. Дуже рідко – реакції підвищеної чутливості у вигляді кропив'янки, набряку Квінке, бульозного висипу, мультиформної еритеми, бронхоспазму, ангіоневротичного набряку, анафілактичних реакцій, підвищення температури, артралгії та артриту.

Інші. Украй рідко – порушення смакових відчуттів.

Ацетил саліцилова кислота.

Найчастіші побічні реакції – нудота, анорексія, біль в епігастральній ділянці. Рідко – особливо при тривалому застосуванні підвищених доз ацетил саліцилової кислоти, можливі ерозивно-виразкові ураження органів шлунково-кишкового тракту, шлункова кровотеча, яка супроводжується меленою. У пацієнтів з індивідуальною підвищеною чутливістю до саліцилатів можливий розвиток алергічних реакцій у вигляді шкірних висипань, у хворих на бронхіальну астму – збільшення частоти виникнення нападів бронхоспазму. Дуже рідко

можливі порушення функції печінки, тяжкі реакції з боку шкіри, навіть до розвитку мультиморфної еритеми, порушення функції нирок, гіпоглікемія.

Передозування.

При передозуванні Аспігрелю може спостерігатися збільшення часу кровотечі. Антидот фармакологічної активності клопідогрелю не виявлений. Якщо потрібна швидка корекція тривалості кровотечі, що подовжилася, дія клопідогрелю може бути припинена переливанням тромбоцитарної маси.

При передозуванні ацетил саліцилової кислоти можуть виникнути такі симптоми: при передозуванні середнього ступеня тяжкості – нудота, блювання, шум у вухах, погіршення слуху, запаморочення, сплутаність свідомості; при тяжкому ступені – гарячка, гіпервентиляція, кето ацидоз, респіраторний алкалоз, кома, серцево-судинна і дихальна недостатність, виражена гіперглікемія. Передозування найбільш ймовірне у пацієнтів літнього віку.

Лікування. Активоване вугілля, промивання шлунка, визначення показників кислотно-лужного балансу, лужний і форсований лужний діурез, гемодіаліз, інфузійна терапія; симптоматичне лікування. Проводити лужний діурез необхідно доти, доки не буде досягнуте значення рН в межах 7,5-8. Форсований лужний діурез варто проводити при концентрації саліцилатів у плазмі понад 500 мг/л (3,6 ммоль/л).

Особливості застосування.

При застосуванні Аспігрелю аналіз крові необхідно провести протягом першого тижня лікування. Як і інші антитромботичні препарати, Аспігрель слід застосовувати з обережністю у хворих із підвищеним ризиком кровотеч внаслідок травм, хірургічних втручань або інших патологічних станів.

Комбіноване застосування Аспігрелю з антикоагулянтами, тромболітиками, антитромбоцитарними препаратами супроводжується підвищеним ризиком розвитку кровотеч. У випадку хірургічних втручань, якщо антиагрегантна дія небажана, курс лікування Аспігрелем слід припинити за 7 днів до операції.

Потрібно ретельне спостереження за хворими для виявлення ознак кровотечі, включаючи приховані кровотечі, особливо протягом перших тижнів лікування і/або після інвазивних кардіальних процедур або хірургічного втручання.

Аспігрель подовжує час кровотечі та повинен застосовуватись з обережністю для лікування хворих із ризиком кровотеч (особливо шлунково-кишкових і внутрішньо очних). Хворих слід попередити про те, що зупинка кровотечі, спричиненої застосуванням Аспігрелю, потребує більшого часу. Хворі повинні повідомляти лікаря про кожний випадок незвичної (з погляду місця і/або тривалості) кровотечі. Хворі повинні інформувати лікаря і стоматолога про прийом препарату перед оперативним втручанням, або якщо лікар призначає новий для пацієнта лікарський засіб.

Аспігрель слід призначати з обережністю хворим із помірними порушеннями функції печінки, у яких можливе виникнення геморагічного діатезу та при нирковій і печінковій недостатності.

З обережністю Аспігрель слід призначати при подагрі, гіперурикемії; а також пацієнтам, котрі мають в анамнезі вказівки на виразкові ураження шлунково-кишкового тракту або шлунково-кишкові кровотечі, бронхіальну астму, хронічні захворювання органів дихання, сінну гарячку, поліпоз слизової оболонки носа; алергічні реакції на лікарські засоби, при дефіциті вітаміну К і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

У хворих літнього віку може виявитися підвищена чутливість до фармакологічної дії препарату. Тому для цієї групи хворих препарат необхідно застосовувати з обережністю.

Застосування ацетил саліцилової кислоти може спричинити бронхоспазм у пацієнтів із бронхіальною астмою, сінною гарячкою, поліпозом слизової оболонки носа, хронічними захворюваннями дихальних шляхів, алергічними реакціями на інші лікарські засоби (у вигляді шкірних реакцій, свербіж, кропив'янки). Ацетил саліцилова кислота в невеликих дозах може спровокувати розвиток подагри у схильних пацієнтів (зі зниженим виведенням сечової кислоти з організму).

Здатність впливати на швидкість реакцій при керуванні авто транспортом або роботі з іншими механізмами. Будь-яких ознак погіршення здатності керувати автомобілем або погіршення роботи з механізмами та зменшення психічної працездатності після застосування Аспігрелю не відмічено.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Аспігрель протипоказаний у період вагітності і годування груддю.

Діти. Безпека та ефективність препарату в осіб молодше 18 років не встановлені.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Варфарин. Одночасне застосування Аспігрелю з варфарином не рекомендується, оскільки така комбінація може посилювати ризик та інтенсивність кровотечі. Проте у деяких пацієнтів вона може бути доцільною, наприклад при наявності фібриляції передсердь або венозних тромбозів і тромбоемболій. Рішення про одночасне застосування Аспігрелю з варфарином приймає лікар індивідуально у кожному випадку.

Нефракційований гепарин і низькомолекулярні гепарини. Аспігрель і гепарини звичайно ви користуються разом при лікуванні гострого коронарного синдрому, проте слід пам'ятати, що ця комбінація може посилювати ризик кровотечі.

Блокатори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa. Одночасне застосування з Аспігрелем можливе, проте слід пам'ятати, що ця комбінація може посилювати ризик кровотечі.

Тромболітики. Аспігрель і тромболітики ви користуються разом при лікуванні гострого інфаркту міокарда з підйомом сегменту ST, проте слід пам'ятати, що ця комбінація може посилювати ризик кровотечі.

Дигоксин. Аспігрель підвищує концентрацію дигоксина в плазмі крові і підсилює його ефекти за рахунок зниження його виведення.

Метотрексат. При спільному застосуванні ацетил саліцилова кислота підсилює ефект метотрексату за рахунок зниження його ниркового кліренсу і витіснення зі зв'язків з білками плазми крові, що супроводжується підвищеною частотою розвитку побічних ефектів з боку органів кровотворення. Тому поєднане застосування Аспігрелю з метотрексатом у дозі 15 мг на тиждень і більше не рекомендується.

Гіпоглікемічні препарати. При одночасному застосуванні ацетил саліцилової кислоти та пероральних антидіабетичних препаратів з групи похідних сульфонілсечовини посилюється гіпоглікемічний ефект останніх.

Урикозуричні препарати. Ацетил саліцилова кислота послабляє дію урикозуричних засобів.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Внаслідок відсутності досліджень щодо взаємодії клопідогрелю з іншими НПЗЗ на сьогодні не з'ясовано, чи існує підвищений ризик шлунково-кишкових кровотеч при комбінованій терапії клопідогрелю зі всіма НПЗЗ. При одночасному застосуванні ацетил саліцилової кислоти і НПЗЗ підсилюються терапевтичні та побічні ефекти останніх. Ібупрофен пригнічує антитромботичну активність ацетил саліцилової кислоти. Таким чином, необхідна обережність при комбінованому застосуванні нестероїдних протизапальних засобів та Аспігрелю.

Глюкокортикоїдні засоби (ГКЗ). При комбінованому застосуванні глюкокортикоїдних засобів (ГКЗ) і ацетил саліцилової кислоти підвищується ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі.

Інші форми комбінованого застосування препаратів. Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з атенололом, ніфедипіном, фенобарбіталом, циметидином та естрогенами не виявлено. Дані, отримані під час досліджень із мікросомами печінки людини, свідчать про те, що клопідогрель може блокувати активність цитохрому P₄₅₀2C 9, що може спричинити до підвищення рівня в плазмі таких лікарських засобів, як фенітоїн та толбутамід, НПЗЗ, які метаболізуються за допомогою цитохрому P₄₅₀2C 9. Незважаючи на це, дані клінічного дослідження CAPRIE свідчать, що фенітоїн та толбутамід можуть безпечно застосовуватися одночасно з клопідогрелем.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Аспігрель – це комбінований препарат, дія якого обумовлена фармакологічними властивостями клопідогрелю та ацетил саліцилової кислоти, що входять до його складу. Клопідогрель селективно блокує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоциту та активацію

комплексу GPIIb/IIIa під дією АДФ, пригнічуючи, таким чином, агрегацію тромбоцитів. Він також пригнічує агрегацію тромбоцитів, спричинену іншими агоністами, шляхом блокади активності тромбоцитів звільненням АДФ. Клопідогрель призводить до необоротної зміни рецептора АДФ. Отже, тромбоцити, що вступили з ним у взаємодію, залишаються несприйнятливими до дії АДФ протягом усього терміну їх життя, проте нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів. Дозозалежне пригнічення агрегації тромбоцитів під впливом клопідогрелю спостерігається вже через 2 години після прийому першої дози Аспігрелю, а стійке зниження агрегації тромбоцитів встановлюється між 3 та 7 днями прийому препарату. Ацетил саліцилова кислота у малих дозах виявляє антиагрегантну дію, у більш високих дозах виявляється жарознижувальна і протизапальна дія. Основним механізмом дії ацетил саліцилової кислоти є необоротна інактивація ферменту циклооксигенази, у результаті цього порушується синтез простагландинів, проста циклінів ендотеліальними клітинами (в дозах понад 300 мг) і тромбоксану А₂ у тромбоцитах. Необоротне порушення синтезу у тромбоцитах тромбоксану А₂ зумовлює антиагрегантну дію ацетил саліцилової кислоти. Отже, Аспігрель, який є комбінацією клопідогрелю та ацетил саліцилової кислоти, призводить до вираженого антитромботичного ефекту шляхом одночасної блокади двох різних шляхів агрегації тромбоцитів.

Фармакокінетика.

Клопідогрель. Після перорального прийому дози 75 мг на добу клопідогрель швидко абсорбується, однак концентрація основної сполуки в плазмі невелика та через 2 години після прийому не досягає межі вимірювання (0,00025 мг/л). На основі визначення екскреції метаболітів клопідогрелю з сечею можна стверджувати, що його абсорбція становить близько 50 %. Клопідогрель метаболізується в печінці. Його основний метаболіт (карбоксильне похідне) є неактивним та становить 85 % циркулюючої в плазмі початкової сполуки. Максимальна концентрація даного метаболіту в плазмі (близько 3 мг/л після застосування повторних пероральних доз в 75 мг) спостерігається приблизно через 1 годину після прийому. Клопідогрель є попередником діючої речовини. Його активний метаболіт (тіолове похідне) утворюється шляхом окиснення в 2-оксо-клопідогрель із наступним гідролізом. Окиснювальний етап регулюється, насамперед, ізоферментами цитохрому Р₄₅₀ 2В 6 та 3А 4 та меншою мірою – 1А 1, 1А 2 і 1С 19. Активний тіоловий метаболіт, який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з тромбоцитарними рецепторами, пригнічуючи агрегацію тромбоцитів. Цей метаболіт у плазмі не виявляється. Кінетика основного метаболіту має лінійну залежність (підвищення концентрації в плазмі залежно від доз) у межах доз від 50 до 150 мг клопідогрелю. Клопідогрель та основний циркулюючий метаболіт оборотно зв'язуються з білками людської плазми *in vitro* (98 і 94 % відповідно). Час напів виведення головного циркулюючого метаболіту становить 8 годин після разового та повторного застосування, 50 % виділяється нирками, 46 % – кишечником.

Ацетил саліцилова кислота. Після перорального прийому ацетил саліцилова кислота перетворюється на основний активний метаболіт - кислоту саліцилову. Всмоктування ацетил саліцилової і саліцилової кислот зі шлунково-кишкового тракту відбувається швидко і повністю. Максимальний рівень концентрації в плазмі крові досягається через 10-20 хвилин (ацетил саліцилова кислота) або через 45-120 хвилин (загальний саліцилат). Ступінь зв'язування з білками залежить від концентрації і становить для ацетил саліцилової кислоти 49-70 %, а для саліцилової – 66-98 %. Ацетил саліцилова кислота на 50 % метаболізується при "першому проходженні" через печінку. Метаболітом ацетил саліцилової кислоти, разом із саліциловою кислотою, є гліцинкон'югат саліцилової кислоти, гентизинова кислота і її гліцинкон'югат. Ацетил саліцилова кислота виводиться у вигляді метаболітів переважно нирками. Період напів виведення ацетил саліцилової кислоти становить близько 20 хвилин. Період напів виведення саліцилової кислоти збільшується пропорційно прийнятій дозі і становить 2, 4 і 20 годин. Ацетил саліцилова кислота проникає в грудне молоко, спинномозкову рідину, синовіальну рідину і крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Фармакотерапевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: капсула блакитного кольору розміру «0», що містить порошок від білого до майже білого кольору та кишково розчинну таблетку ацетил саліцилової кислоти жовтого кольору

Термін придатності. 2 роки

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 капсул у блістері, по 3 блістера або 10 блістерів у картонній коробці.

Умови відпуску. За рецептом.

Виробник. МЕПРО ФАРМАСЬЮТИКАЛС ПВТ. ЛТД. Індія

Заявник. Мілі Хелскере Лімітед, Великобританія.

Хай Пойнт

Томас Стріт

Тонтон

Сомерсет TA 2 6НВ.