Инструкция по применению
Клапитакс таблетки 75 мг 28 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Индия
Производитель: Новалек Фармасьютикалс
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Клопидогрел
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 75 мг

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета

Действующее вещество

Клопидогрел

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: действующее вещество: клопидогрела гидросульфат (в пересчете на клопидогрел) 97,875 (75,0) мг вспомогательные вещества: маннитол 36,125 мг, кросповидон 20,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 67,00 мг, гипролоза (низкозамещенная) 4,00 мг, макрогол-6000 8,00 мг, кремния диоксид коллоидный 3,00 мг, цинка стеарат 12,00 мг, пленочная оболочка: Опадрай розовый* (для таблеток 75 мг), Опадрай белый** (для таблеток 150 мг и 300 мг), воск карнаубский - следы. *Опадрай розовый содержит: лактозы моногидрат BP 39,5%, гипромеллозу BP 39,25%, титана диоксид BP (EI71) 10%, триацетин USP 10%, краситель железа оксид красный BP (E172) 1,25%, ** Опадрай белый содержит: лактозы моногидрат BP 40%, гипромеллозу BP 40%, гитана диоксид BP (E171) 10%, триацетин USP 10%.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание При однократном и курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается. При этом средняя максимальная концентрация (Cmax) неизменного клопидогрела в плазме крови очень низка (примерно 2,2-2,5 нг /мл после приема внутрь однократной дозы 75 мг) достигается примерно через 45 минут после приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела с мочой, его абсорбция составляет примерно 50%. Концентрация неизменного вещества в плазме быстро снижается и уже через 2 часа после приема не достигает предела измерения (0.025 мкг/л). Распределение In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (98% и 94% соответственно) и данная связь является ненасыщаемой в широком диапазоне концентраций. Метаболизм Являясь пролекарством, клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. Активный метаболит в крови не обнаруживается. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется двумя путями: через эстеразы и последующий гидролиз с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), через систему цитохрома P450. Вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела - тиольного производного клопидогрела. In vitro метаболизм по этому пути происходит при помощи изоферментов цитохрома P450 - CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях in vitro, в условиях in vivo быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя агрегацию тромбоцитов. Cmax активного метаболита клопидогрела после приема нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает Cmax после приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг в течение 4 дней. При приеме 300 мг клопидогрела TCmax составляет приблизительно 30-60 мин. После повторного приема клопидогрела внутрь в дозе 75 мг в сутки Cmax основного неактивного метаболита составляет около 3 мг/л, TCmax неактивного метаболита достигается через 1 час. Выведение В течение 120 часов после приема внутрь человеком 14C-меченного клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется с мочой и приблизительно 46% радиоактивности с каловыми массами. После однократного приема и приема повторных доз период полувыведения (T1/2) основного циркулирующего в крови неактивного метаболита (производного карбоксильной кислоты) составляет 8 часов. Фармакогенетика Несколько полиморфных изоферментов системы цитохрома P450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование, как активного метаболита, так и промежуточного метаболита - 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и

антиагрегантный эффект активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов ex vivo, отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 отвечает за нормально функционирующий метаболизм, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% среди представителей европеоидной расы и в 99% среди представителей монголоидной расы. Другие аллели, связанные с отсутствием или снижение метаболизма - CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19, должны иметь два вышеуказанных аллеля гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 у лиц европеоидной расы 2%, у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%. Существуют тесты для определения генотипа CYP2C19 пациента, эти тесты могут быть использованы в качестве вспомогательного инструмента при определении тактики лечения. В перекрестном исследовании с участием 40 здоровых добровольцев (по 10 добровольцев с очень быстрым, экстенсивным, промежуточным и замедленным метаболизмом) были изучена фармакокинетика и антиагрегантное действие клопидогрела при его применении по двум схемам: 300 мг однократно с последующим приемом в дозе 75 мг в сутки в течении 5 дней и 600 мг однократно с последующим приемом в дозе 150 мг в сутки в течение 5 дней (до достижения равновесного состояния) Не были выявлены существенные различия в воздействии активного метаболита и среднем уровне ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) между группами добровольцев с очень быстрым, экстенсивным и промежуточным метаболизмом. У добровольцев со сниженной скоростью метаболизма воздействие активного метаболита было на 63-71% ниже по сравнению с добровольцами, экстенсивно метаболизирующими клопидогрел. При применении препарата по схеме 300 мг однократно / 75 мг в сутки, тромбоцитарный ответ (при стимуляции 5 мкм АДФ) у добровольцев с замедленным метаболизмом клопидогрела был снижен: ИАТ составляло 24% (через 24 часа) и 37% (День 5). Для сравнения у добровольцев с экстенсивным метаболизмом ИАТ составляло 39% (через 24 часа) и 60% (День 5). При применении клопидогрела по схеме 600 мг однократно / 150 мг в сутки у добровольцев со сниженной скоростью метаболизма клопидогрела воздействие препарата было более выраженным, чем при применении препарата в дозах 300 мг однократно / 75 мг в сутки: ИАТ составляло 32% (через 24 часа) и 61% (День 5), что сопоставимо с показателями ИАТ в группах добровольцев с другой скоростью метаболизма клопидогрела, получавших препарат по схеме 300 мг / 75 мг. Подходящий режим дозирования для популяции пациентов со сниженной скоростью метаболизма клопидогрела не был установлен в клинических исследованиях. Сходным образом, мета-анализ шести исследований в которые вошли данные 335

здоровых добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что у промежуточных метболизаторов экспозиция активного метаболита снижалась на 28%, а у слабых метаболизаторов – на 72%. По сравнению с экстенсивными метаболизаторами, ингибирование агрегации тромбоцитов у промежуточных и слабых метаболизаторов было снижено соответственно на 5,9% и 21,4%. Оценка влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных рандомизированных контролируемых исследования не проводилась. Существующие данные ретроспективных анализов клинических исследований, для которых имеются результаты генотипирования пациентов, не обладают достаточной мощностью для оценки различия клинических исходов у слабых метаболизаторов клопидогрела по сравнению с экстенсивными и промежуточными метаболизаторами. Отдельные группы пациентов Лица пожилого возраста У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Коррекция дозы клопидогрела у лиц пожилого возраста не требуется Возраст младше 18 лет Фармакокинетика клопидогрела у детей не изучена. Нарушение функции почек После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 5-15 мл/мин), ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было на 25% ниже, чем у здоровых добровольцев, однако удлинения времени кровотечения не отмечалось. Нарушение функции печени После приема клопидогрела в дозе 75 мг в сутки в течение 10 дней у пациентов с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов не отличалось от такового у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения у пациентов с тяжелым поражением печени и у здоровых добровольцев было сопоставимым. Расовая принадлежность Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный или сниженный метаболизм, отличается у представителей различных расовых групп. Имеющиеся литературные данные недостаточны для того, чтобы оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 для прогнозирования развития ишемических осложнений.

Показания

Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов при инфаркте миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическом инсульте (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий остром коронарном синдроме: без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой), с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений (включая инсульт) при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) у взрослых пациентов при наличии, как минимум, одного фактора риска развития сосудистых осложнений, противопоказаний к приему непрямых антикоагулянтов и низком риске развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Способ применения и дозы

Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приема пищи Взрослые и лица пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19 Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий. Препарат принимается по 75 мг один раз в сутки У пациентов с инфарктом миокарда лечение можно начинать с первых дней до 35-го дня после инфаркта миокарда, а у пациентов с ишемическим инсультом – в сроки от 7 дней до 6 месяцев. В связи с отсутствием данных, клопидогрел не рекомендуется в течение первых 7 дней после острого ишемического инсульта. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q). Лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг один раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз ацетилсалициловой кислоты связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. Максимальный благоприятный эффект наблюдается к третьему месяцу лечения. Курс лечения – до 1 года. Оптимальная продолжительность лечения не установлена. Результаты клинических исследований подтверждают целесообразность приема препарата доя 12 месяцев после развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST/ Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) Клопидогрел назначается однократно в дозе 75 мг один раз в

день с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы (300 мг) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и тромболитиками (или без тромболитиков). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, четырех недель. Эффективность применения комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты при этом показании свыше 4-х недель не изучалась. Фибриляция предсердий Клопидогрел следует принимать один раз в сутки в дозе 75 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (75-100 мг/сутки). В случае пропуска очередной дозы, если при этом прошло менее 12 часов, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, следующие дозы необходимо принимать в обычное время, в случае, если прошло более 12 часов, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует удваивать дозу) Особые группы пациентов Пациенты с генетически обусловленным снижением активности изофермента CYP2C19. Ослабление метаболизма с помощью изофермента CYP2C19 может приводить к снижению антиагрегантного эффекта клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела. Однако, оптимальный режим дозирования для пациентов с ослабленным метаболизмом с помощью изофермента CYP2C19 пока не установлен. Лица пожилого возраста У добровольцев пожилого возраста (старше 75лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Для лиц пожилого возраста коррекции дозы клопидогрела не требуется Дети Опыт применения препарата у детей отсутствует Пациенты с нарушением функции почек Опыт применения клопидогрела у пациентов с хронической почечной недостаточностью ограничен. После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг в сутки у пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл /мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было на 25% ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения не отличалось от такового у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг в сутки. Пациенты с нарушением функции печени Опыт применения клопидогрела у пациентов с печеночной недостаточностью ограничен. После ежедневного приема клопидогрела в дозе 75 мг в сутки в течение 10 дней у пациентов с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения в обеих группах также было сопоставимым. Пациенты различной этнической принадлежности Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до

его активного метаболита, различается у представителей различных этнических групп (см. раздел «Фармакогенетика»). Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события. Пациенты женского и мужского пола В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. В контролируемом клиническом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с ацетилсалициловой кислотой) у пациентов с риском развития ишемических осложнений), частота клинических исходов, побочных эффектов и отклонений клинико-лабораторных показателей от нормы была одинаковой у мужчин и женщин. Коррекция дозы не требуется.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Активное кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция. Беременность и период лактации (см. «Беременность и период грудного вскармливания»). Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

Применение при беременности и кормлении грудью

В качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности из-за отсутствия клинических данных по его приему беременными женщинами, хотя исследования на животных не выявили неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Кормление грудью в случае лечения клопидогрелом следует прекратить, так как в исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает или нет клопидогрел в грудное молоко человека не известно.

Побочные действия

Частота побочных эффектов определена, согласно классификации ВОЗ: очень часто > 1/10 (более 10%) часто от ? 1/100 до < 1/10 нечасто от ? 1/1000 до < 1/100 редко от ? 1/10000 до < 1/1000 очень редко < 1/10000 неизвестная частота (определить частоту встречаемости нежелательной реакции по имеющимся данным невозможно). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Нечасто: тромбоцитопения,

лейкопения, эозинофилия. Редко: нейтропения, включая тяжелую. Очень редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. раздел «Особые указания»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия. частота неизвестна – приобретенная гемофилия. Нарушения со стороны иммунной системы Очень редко: анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь, перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими, как тиклопидин, прасугрел). Психические нарушения Очень редко: галлюцинации, спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы Нечасто: внутричерепное кровоизлияние (в т.ч. с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение. Очень редко: нарушения вкусового восприятия. Нарушения со стороны органа зрения Нечасто: глазные кровоизлияния (конъюнктивальные, в ткани и сетчатку глаза). Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения Редко: вертиго. Сосудистые нарушения Часто: гематома. Очень редко: серьезное кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение артериального давления. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Часто: носовое кровотечение. Очень редко: бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, легочное кровотечение, кровохарканье, эозинофильная пневмония. Нарушения со стороны пищеварительной системы Очень часто: желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боли в животе, диспепсия. Нечасто: язва желудка и 12-перстной кишки, рвота, тошнота, запор, вздутие живота. Редко: забрюшинное кровоизлияние. Очень редко: желудочно-кишечное кровотечение и забрюшинное кровоизлияние с летальным исходом, панкреатит, колит (включая язвенный колит или лимфоцитарный колит), стоматит. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Очень редко: острая печёночная недостаточность, гепатит, отклонение от нормы показателей функции печени. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Часто: «синяки» (локальные подкожные кровоизлияния). Нечасто: сыпь, зуд, пурпура (мелкопятнистые капиллярные кровоизлияния в кожу, под кожу или в слизистые оболочки). Неизвестная частота: макуло-папулезная или эритематозная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема), синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, красный плоский лишай. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Очень редко: кровоизлияния в мышцы и суставы (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Нечасто: гематурия. Очень редко: гломерулонефрит. Общие расстройства и нарушения в месте введения Часто: кровотечение из места пунктирования сосудов. Очень редко: лихорадка. Лабораторные и инструментальные данные Нечасто: удлинение времени

кровотечения, снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов в периферической крови, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации креатинина в плазме крови

Передозировка

Симптомы Передозировка клопидогрела может вести к удлинению времени кровотечения и последующим геморрагическим осложнениям. Лечение Симптоматическое. Антидот клопидогрела не установлен. При необходимости быстрой коррекции удлинившегося времени кровотечения, рекомендуется переливания тромбоцитарной массы.

Взаимодействие с другими препаратами

Пероральные антикоагулянты Одновременный прием клопидогрела и пероральных антикоагулянтов может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется. Клопидогрел в дозе 75 мг в сутки не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения Международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз (см. «Особые указания»). Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa Назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»). Ацетилсалициловая кислота Ацетилсалициловая кислота не изменяет эффекта клопидогрела, ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом приём ацетилсалициловой кислоты по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приёмом клопидогрела. Между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года, при их одновременном применении следует соблюдать осторожность. Гепарин По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов.

Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности. Тромболитики Безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) При одновременном применении клопидогрела с НПВП может повышаться риск кровотечений. В клиническом исследовании, проведённом с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытую кровопотерю через желудочно-кишечный тракт. Однако в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВП, до настоящего времени остается неизвестным, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому применение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом следует проводить с осторожностью (см. «Особые указания»). Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью. Ингибиторы CYP2C19 Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи CYP2C19, использование препаратов, ингибирующих эту систему, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Клиническое значение этого взаимодействия остается неизвестным, однако в качестве меры предосторожности рекомендуется избегать одновременного приема клопидогрела с препаратами, ингибирующими CYP2C19 (омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол). Ингибиторы протонной помпы Омепразол в дозе 80 мг один раз в сутки, принимаемый одновременно с клопидогрелом или с интервалом в 12 часов после приема клопидогрела уменьшает воздействие активного метаболита на 45% после приема нагрузочной дозы и на 40% после приема поддерживающей дозы. Это снижение приводит к уменьшению ингибирования агрегации тромбоцитов соответственно на 39% и 21%. Предполагается, что эзомепразол оказывает аналогичное влияние на активность клопидогрела. В обсервационных и контролируемых клинических исследованиях были получены противоречивые данные в отношении клинической значимости такого взаимодействия (оцениваемой по риску возникновения больших сердечно-

сосудистых осложнений). В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять клопидогрел совместно с омепразолом и эзомепрозолом. Если возникает необходимость назначить ингибиторы протонной помпы одновременно с клопидогрелом, следует применять препарат с наименьшим ингибированием CYP2C19 (пантапразол или ланзопразол). При одновременном применении с патопразолом в дозе 80 мг 1раз в сутки концентрация активного метаболита клопидогрела в плазме крови уменьшается на 20% после приема нагрузочной дозы и на 14% после приема поддерживающей дозы клопидогрела. При этом ингибирование агрегации тромбоцитов уменьшается на 20% после приема нагрузочной дозы и на 14% после приема поддерживающей дозы клопидогрела. При этом ингибирование агрегации тромбоцитов уменьшается соответственно на 15% и 11% Другая комбинированная терапия Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, использование препаратов, ингибирующих эту систему (например, омепразол) может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Одновременный прием препаратов, ингибирующих систему CYP2C19, не рекомендуется. Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол. Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что: при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедепином или с обоими препаратами одновременно клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось, при одновременном приеме фенобарбитала, циметидина или эстрогенов существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела не обнаружено, фармакокинетические показатели дигоксина или теофилина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелам, антацидные средства не уменьшали абсорбцию клопидогрела, согласно результатам исследования CAPRIE, фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом, несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9. Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, которые метаболизируются при участии изофермента CYP2C9. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), мочегонные, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические препараты, гипогликемические средства (включая инсулин), коронарные вазодилятаторы, противоэпилептические средства, препараты заместительной

гормональной терапии и ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa – в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Особые указания

При лечении клопидогрелом, особенно в течении первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур / хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе и скрытого. В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. «Побочные эффекты») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования. Клопидогрел, также, как и другие антиагрегантные препараты, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2, гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb /IIIa, СИОЗС или тромболитические препараты. Совместное применение клопидогрела с варфарином повышает риск развития кровотечения (см. раздел « »), поэтому следует соблюдать осторожность при их совместном применении. В случае предстоящей плановой хирургической операции, и при отсутствии необходимости в антиагрегантном эффекте, за 5-7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить. При прекращении терапии более чем за 5 дней до операции аортокоронарного шунтирования частота больших кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел и плацебо, была сравнимой (составляла 4,4% у пациентов, получавших клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту, и 5,3% у получавших ацетилсалициловую кислоту и плацебо). Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных). Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией (включая стоматологические манипуляции) и перед началом

приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу о приеме клопидогрела. Очень редко, после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез. Сообщается о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует заподозрить возможность развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться у специалистов по этому заболеванию. Прием клопидогрела необходимо прекратить. Следует уточнять наличие в анамнезе у пациентов аллергических и/или гематологических реакций на другие производные тиенопиридина (такие, как тиклопидин и прасугрел), т.к. описаны случаи перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами. Тиенопиридины могут вызывать умеренные или тяжелые аллергические реакции (сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (тромбоцитопения, нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов - производных тиенопиридина, могут иметь повышенный риск развития таких реакций при приеме другого препарата из группы тиенопиридинов. Такие пациенты требуют тщательного наблюдения в течение всего периода терапии для выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелу. В период лечения необходимо контролировать функциональную активность печени. При тяжелых поражениях печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза. Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (так как отсутствуют данные по его применению при этом состоянии). У пациентов с недавним ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой и высоким риском повторных атеротромботических событий комбинированая терапия клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой не продемонстрировала более высокую эффективность в сравнении с монотерапией клопидогрелом, но может повысить риск больших кровотечений. Следует уточнять наличие в анамнезе у пациентов гиперчувствительности к другим производным тиенопиридина (тиклопедил, прасугрел), т.к. описаны случаи перекрестных аллергических реакций между тиенопиридинами. Пациенты, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к другим тиенопиридинам, требуют тщательного наблюдения в течение всего периода терапии для выявления признаков гиперчувствительности к

клопидогрелу. Опыт применения клопидогрела у пациентов с хронической почечной недостаточностью ограничен, в связи с чем клопидогрел у данной категории пациентов следует применять с осторожностью При тяжелых нарушениях функции печени прием клопидогрела противопоказан в связи с высоким риском развития геморрагического диатеза. Опыт применения препарата у пациентов с умеренным нарушением функции печени ограничен, поэтому этим пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью. Клопидогрел не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы (см. «Состав») Влияние на способность управления автотранспортом и другими механическими средствами Клопидогрел не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

Условия хранения

Хранить в сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25С. Хранить в недоступном для детей месте