Клопидекс



Код АТХ:

- B01AC04

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Клопидогрел

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, круглые двояковыпуклые.

	1 таб.
клопидогрел (в форме клопидогрела гидросульфата форма-I)	75 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза - 6.125 мг, маннитол - 120.175 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 17.15 мг, макрогол 6000 - 2.45 мг, масло касторовое гидрогенизированное - 1.225 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый (лактозы моногидрат - 2.8 мг, гипромеллоза (15 CPS) - 1.921 мг, титана диоксид (E171) - 1.656 мг, триацетин - 0.56 мг, железа оксид красный (E172) - 0.63 мг) - 7 мг.

15 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Клопидогрел представляет из себя пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его рецептором на тромбоцитах и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса гликопротеина IIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобожденным АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи ферментов системы Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное подавление тромбоцитов. Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов. В частности при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий. При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, обычно, в течение 5 дней.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь в дозе 75 мг/сут быстро всасывается, характеризуется высокой абсорбцией и биодоступностью. Однако концентрация исходного вещества в плазме низкая и через 2 ч после приема не достигает предела измерения (0.025 мкг/л). По данным почечной секреции метаболитов клопидогрела всасывание составляет около 50%.

Распределение

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы, на 98% и 94%, соответственно.

Метаболизм

Клопидогрел активно метаболизируется в печени, а основной метаболит - неактивное производное карбоксиловой кислоты, составляет около 85% циркулирующего в плазме крови вещества. Время достижения C_{max} этого метаболита (C_{max} - около 3 мг/л после многократного приема внутрь в дозе 75 мг) достигается через 1 ч после приема внутрь.

Активный метаболит - тиольное производное клопидогрела - образуется путем окисления клопидогрела до 2-оксо-клопидогрела и последующего гидролиза. In vitro этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов Р450, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, выделенный in vitro, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя агрегацию тромбоцитов.

Выведение

Около 50% препарата выводится почками и около 46% кишечником в течение 120 ч после приема внутрь. После однократного приема внутрь дозы 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. $T_{1/2}$ основного циркулирующего неактивного метаболита после разового и повторного приема составляет 8 ч.

Концентрация основного циркулирующего метаболита в плазме после приема 75 мг/сут у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (КК от 5 до 15 мл/мин) ниже по сравнению с пациентами с хронической почечной недостаточностью средней тяжести (КК от 30 до 60 мл/мин) и здоровыми добровольцами. Хотя ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с почечной недостаточностью тоже было ниже, чем у здоровых добровольцев, удлинение времени кровотечения было таким же, как и у здоровых добровольцев, принимавших 75 мг клопидогрела в сутки. Кроме того, клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

У пациентов с циррозом печени прием клопидогрела в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней был безопасен и хорошо переносился. C_{max} клопидогрела при однократном и повторном применении у пациентов с циррозом печени была значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Однако, плазменные концентрации основного циркулирующего метаболита и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, а также время кровотечения были сопоставимы в обеих группах.

Фармакогенетика

Несколько полиморфных ферментов системы Р450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита - 2-оксоклопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты 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 аллель гена изофермента CYP2C19*2 и изофермента CYP2C19*3 ответственны за сниженный метаболизм. Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% представителей европеоидной расы и в 99% среди представителей монголоидной расы. Другие аллели, связанные со сниженным метаболизмом, представлены изоферментами CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

Пожилой возраст

Различий в показателях агрегации тромбоцитов и времени кровотечения между лицами пожилого возраста (старше 75 лет) и молодыми добровольцами не наблюдалось. Не требуется коррекции дозы для лиц пожилого возраста.

Нарушение функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ниже на 25%, чем у здоровых добровольцев; удлинение времени кровотечения одинаково в сравнении со здоровыми добровольцами, принимавших 75 мг клопидогрела в сутки.

Нарушение функции печени

Среднее время кровотечения и ингибирование АДФ-индуцированной агрегации при применении клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в течение 10 дней у пациентов с тяжелым поражением печени сопоставимо со здоровыми добровольцами.

Показания к применению:

Профилактика атеротромботических событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.

Предотвращение атеротромботических событий (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК)) у пациентов с острым коронарным синдромом:

— без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;

— с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии.

Относится к болезням:

- Инсульт
- Инфаркт миокарда
- Ишемический инсульт
- Миокардит
- Окклюзия
- Стенокардия
- Тромбоз

Противопоказания:

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;

— тяжелая печеночная недостаточность;

— острое кровотечение (в т.ч. пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние);

— беременность;

— период лактации;

— детский и подростковый возраст до 18 лет;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью*

Умеренная печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. травма, операции), склонность к кровотечениям, одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, варфарина, НПВС (в т.ч. селективных ингибиторов ЦОГ-2), гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, наследственное снижение функции CYP2C19.

Способ применения и дозы:

Внутрь, независимо от приема пищи.

Для профилактики атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или диагностированной окклюзией периферических артерий - по 75 мг 1 раз в сутки. У больных с инфарктом миокарда лечение следует начинать с первых дней по 35-й день инфаркта миокарда, а у больных с ишемическим инсультом - в сроки от 7 дней до 6 месяцев после ишемического инсульта.

Для предотвращения атеротромботических событий при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q) - начинают с однократного приема нагрузочной дозы - 300 мг, а затем принимают по 75 мг в сутки (в сочетании с АСК в дозах 75-325 мг в сутки, рекомендуемая доза - 100 мг в сутки). Максимальный благоприятный эффект наступает через 3 месяца. Курс лечения до 1 года.

Для предотвращения атеротромботических событий при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) - по 75 мг в сутки с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков). Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 недель. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. У пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 возможно уменьшение эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования у таких пациентов не установлен.

Опыт применения у пациентов с ХПН или умеренной степенью печеночной недостаточности ограничен.

Побочное действие:

Частота побочных эффектов определена согласно следующим определениям: очень часто - более 1/10, часто - более 1/100 и менее 1/10, нечасто - более 1/1000 и менее 1/100, редко - более 1/10 000 и менее 1/1000, очень редко - менее 1/10 000, включая единичные случаи.

Наиболее *часто* появляющаяся реакция - кровотечение, которая встречается на протяжении первого месяца приема препарата. Случаи сильного кровотечения зарегистрированы у пациентов, принимающих клопидогрел одновременно с ацетилсалициловой кислотой или клопидогрел с ацетилсалициловой кислотой и гепарином.

Со стороны органов кроветворения: нечасто - тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко - нейтропения, в том числе выраженная; очень редко - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, анемия, в т.ч. апластическая, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения.

Со стороны нервной системы: нечасто - головная боль, головокружение, парестезии, внутричерепное кровотечение, в т.ч. с летальным исходом; очень редко - спутанность сознания, галлюцинации, нарушение вкуса.

Со стороны органов чувств: нечасто - кровоизлияние в конъюнктиву, глаза, сетчатку; редко - вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - гематома; очень редко - тяжелые кровотечения, кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - носовое кровотечение; очень редко - бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, легочное кровотечение, кровохарканье.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, боль в животе, диспепсия, кровотечение из ЖКТ; нечасто - язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редко - забрюшинное кровотечение; очень редко - панкреатит, колит, в т.ч. язвенный или лимфоцитарный, стоматит, острая печеночная недостаточность, гепатит, нарушение функциональных проб печени, кровотечение из ЖКТ с летальным исходом.

Со стороны кожных покровов: часто - подкожные кровоизлияния; нечасто - кожная сыпь, зуд, пурпура; очень редко - ангионевротический отек, крапивница, эритематозная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, экзема, красный плоский лишай.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко - гемартроз, артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто - гематурия; очень редко - гломерулонефрит, гиперкреатининемия.

Аллергические реакции: очень редко - анафилактические реакции, сывороточная болезнь.

Лабораторные показатели: нечасто - удлинение времени кровотечения.

Прочие: очень редко - лихорадка.

Передозировка:

Симптомы: возможно удлинение времени кровотечения и последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение: остановка кровотечения, переливание тромбоцитарной массы.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Поскольку клинические данные о применении препарата при беременности отсутствуют, не рекомендуется применение клопидогрела у беременных женщин. Препарат может быть применен во время беременности только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Испытания на животных не указывают на прямые или косвенные неблагоприятные воздействия на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие.

При необходимости терапии клопидогрелом следует прекратить грудное вскармливание, поскольку испытания на крысах показали, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Данные о проникновении клопидогрела в грудное молоко человека не известны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Не рекомендуется одновременное применение клопидогрела и варфарина в связи с повышенным риском кровотечений.

Назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с клопидогрелом повышает риск развития кровотечений, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при их одновременном применении.

Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел усиливает действие ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Совместное применение этих препаратов требует осторожности. Однако у больных, страдающих острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, рекомендуется длительное совместное применение клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты (до 1 года).

При одновременном применении с НПВП может повышаться риск кровотечений, поэтому следует соблюдать осторожность при их одновременном применении.

Одновременный прием с ингибиторами CYP2C19 (например, омепразол) не рекомендуется.

Активный метаболит клопидоргела ингибирует активность изофермента CYP2C9, в результате чего могут повышаться концентрации фенитоина, толбутамида и НПВП в плазме крови.

Многочисленные клинические исследования не выявили значимого клинического взаимодействия при одновременном назначении клопидогрела и таких препаратов, как атенолол, ингибиторы АПФ, средства, снижающие содержание холестерина в крови, нифедипин, дигоксин, фенобарбитал, циметидин, эстрогены, теофиллин.

Антациды не влияют на всасывание клопидогрела.

Особые указания и меры предосторожности:

В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (АЧТВ, число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени.

Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов с риском выраженного кровотечения, связанного с травмами, хирургическими вмешательствами, у пациентов, имеющих повреждения, склонные к кровотечению (особенно желудочно-кишечные и внутриглазные), а также у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, НПВС (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина гликопротеина IIb/IIIa. За пациентами необходимо тщательно наблюдать для выявления любых признаков кровотечения, в т.ч. скрытого, особенно на протяжении первых недель применения препарата и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургических

операций.

Одновременное применение клопидогрела и варфарина может усилить интенсивность кровотечения, поэтому, за исключением особых редких клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией), совместное применение с варфарином не рекомендуется. В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции.

Больные должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислоты) 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 информировать об этом врача. Больные должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства (включая стоматологические). Очень редко на фоне приема клопидогрела развивалась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, иногда после краткосрочного применения. Это состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими признаками, поражением почек и лихорадкой. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура - потенциально жизнеугрожающее состояние, требующее немедленного лечения, включая плазмаферез.

Из-за отсутствия данных не рекомендуется назначать клопидогрел пациентам с острым ишемическим инсультом давностью менее 7 дней.

При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза, поэтому этим пациентам следует с осторожностью назначать клопидогрел из-за ограниченного опыта применения препарата у этих пациентов.

Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушением функции почек ограничен, поэтому этим пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью. Лекарственные формы, содержащие гидрогенизированное касторовое масло, могут вызывать диспепсию и диарею.

Препарат Клопидекс содержат лактозу, поэтому не следует применять препарат больным с наследственной непереносимостью галактазы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактазы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Клопидогрел не влияет на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью:* хроническая почечная недостаточность.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью:* умеренная печеночная недостаточность.

Применение в пожилом возрасте

У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Klopideks