Клопидогрел-СЗ



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:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до темно-розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
клопидогрел (в форме гидросульфата или бисульфата)	75 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 38.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 129.48 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) - 12 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 3.12 мг, натрия стеарилфумарат - 2 мг.

Состав оболочки: Опадрай II - 8 мг (спирт поливиниловый, частично гидролизованный - 3.52 мг, тальк - 1.6 мг, титана диоксид (Е171) - 1.5336 мг, макрогол (полиэтиленгликоль 3350) - 0.988 мг, лецитин соевый (Е322) - 0.28 мг, алюминиевый лак на основе красителя азорубин - 0.0408 мг, алюминиевый лак на основе красителя пунцовый [Понсо 4R] - 0.0328 мг, алюминиевый лак на основе красителя индигокармин - 0.0048 мг).

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (6) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.
30 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
30 шт. - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.

30 шт. - упаковки ячейковые контурные (3) - пачки картонные.
30 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.
30 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антиагрегант. Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y12 рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/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 высвобождаемым АДФ. Т.к. образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов 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 применении 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 в среднем в течение 5 дней.

Фармакокинетика

Всасывание

При однократном и повторном приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Средние C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2.2-2.5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела почками его абсорбция составляет примерно 50%.

Распределение

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (на 98% и 94%, соответственно) и данная связь является ненасыщаемой вплоть до концентрации 100 мг/л.

Метаболизм

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый - через ферменты и последующий гидролиз с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), а второй путь осуществляется с помощью изоферментов системы цитохрома Р450. Вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксоклопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксоклопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела - тиольного производного клопидогрела. In vitro этот активный метаболит образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в образовании данного метаболита участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях in vitro, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, агрегацию тромбоцитов.

C_{max} активного метаболита клопидогрела после однократного приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает таковую после 4 дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. C_{max} достигается в течение приблизительно 30-60 мин.

Выведение

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46% радиоактивности - через кишечник. После однократного приема внутрь в дозе в 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного приема и приема в повторных дозах $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у пациентов пожилого возраста, детей, пациентов с заболеваниями почек и печени не изучена.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит - 2-оксоклопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела при исследовании агрегации тромбоцитов ex vivo варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85%) и монголоидной расы (99%). Другие аллели, с которыми связывается отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19, должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2%, у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%. Для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19 существуют соответствующие тесты.

По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) в которое входили лица с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях и ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ), индуцированной АДФ, у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 63-71 % по сравнению с лицами с высокой активностью изофермента CYP2C19.

При использовании схемы лечения 300 мг нагрузочная доза /75 мг поддерживающая доза (300 мг/75 мг) у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 антитромбоцитарное действие снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24% (через 24 ч) и 37% (на 5 день лечения) по сравнению с ИАТ, составляющими 39% (через 24 ч) и 58% (на 5 день лечения) у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37% (через 24 ч) и 60% (на 5 день лечения) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали схему лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ составляло 32% (через 24 ч) и 61% (на 5 день лечения), что было больше такового у лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19, получавших схему лечения 300 мг/75 мг, и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19 - метаболизма, получавших схему лечения 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен.

Аналогично результатам данного исследования мета-анализ шести исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19, у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 28%, а у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 - на 72%, в то время как ИАТ было снижено с различиями в ИАТ, составляющими 5.9% и 21.4% соответственно.

Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных, рандомизированных, контролируемых исследованиях. Однако на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов.

Результаты генотипирования имеются в следующих клинических исследованиях: CURE, CHARISMA, CLARITY-TIMI28, TRITON-TIMI38 и ACTIYE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях. В исследовании TRITON-TIMI38 и 3 когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с промежуточной или низкой активностью изофермента CYP2C19 имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с таковыми у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19.

В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon) увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (при их сравнении с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2C19).

В исследовании CURE, CLARITY, ACTIVE-A и одном из когортных исследований (Trenk), не наблюдалось увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от интенсивности CYP2C19- метаболизма.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих группах пациентов не изучалась.

Пациенты 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. Не требуется коррекции дозы у лиц пожилого возраста.

Дети. Данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек. После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК от 5 мл/мин до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 25 %) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут.

Пациенты с нарушением функции печени. После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Расовая принадлежность. Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточную и низкую активность этого изофермента, отличается у представителей различных расовых групп. Имеются ограниченные литературные данные об их распространенности у представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить у них значения генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.

Показания к применению:

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений:

у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких суток до 35 дней), с ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;

у взрослых 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 (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);

-с подъемом сегмента ST(острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии):

— у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Относится к болезням:

- Аритмия
- Инсульт
- Инфаркт миокарда
- Ишемический инсульт
- Миокардит
- Окклюзия
- Стенокардия
- Тромбоз
- Тромбоэмболия
- Фибрилляция предсердий
- Фиброз

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата;

— тяжелая печеночная недостаточность;

— острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;

— редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью

- При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (опыт клинического применения ограничен).

- При почечной недостаточности (опыт клинического применения ограничен).

- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в особенности желудочно-кишечных или внутриглазных) и у пациентов, одновременно принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (таких как ацетилсалициловая кислота [АСК] и НПВП).

- У пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также у пациентов, получающих терапию АСК, гепарином, варфарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIa, НПВП, в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2, а также другими лекарственными средствами, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС).

- При одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел).

- У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

- При указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций).

- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при одновременном применении с АСК).

Способ применения и дозы:

Клопидогрел-СЗ следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий

Препарат Клопидогрел-СЗ принимают в дозе 75 мг (1 таблетка) 1 раз/сут.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)

Лечение препаратом Клопидогрел-СЗ следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено в дозе 75 мг 1 раз/сут (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства в дозах 75-325 мг/сут). Поскольку применение ацетилсалициловой кислоты в более высоких дозах связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают приема препарата до 12 месяцев, а максимальный терапевтический эффект наблюдается к третьему месяцу лечения.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST)

Клопидогрел назначают в дозе 75 мг 1 раз/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов в возрасте старше 75 лет лечение препаратом Клопидогрел-СЗ следует начинать без приема нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 недель. Эффективность применения комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты при этом показании свыше 4 недель не изучалась.

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)

Препарат Клопидогрел-СЗ назначают в дозе 75 мг 1 раз/сут. В комбинации с клопидогрелом следует начать терапию и затем продолжить прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг/сут.

Пропуск приема очередной дозы

- Если прошло менее 12 часов после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем следующую дозу принимать в обычное время.

- Если прошло более 12 часов после пропуска приема очередной дозы, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу).

Пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг - нагрузочная доза, затем 150 мг 1 раз/сут ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 приводит к усилению антиагрегантного действия клопидогрела. Однако в клинических исследованиях по изучению клинических исходов не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела у пациентов со сниженным метаболизмом вследствие генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения не выявлено. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети. Отсутствует опыт применения препарата у детей.

Пациенты с нарушением функции почек. После повторных приемов препарата Клопидогрел-СЗ в дозе 75 мг/сут у пациентов с **тяжелыми нарушениями функции почек (КК от 5 до 15 мл/мин)** ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (25%) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших Клопидогрел-СЗ в дозе 75 мг/сут. Кроме этого, у всех пациентов была хорошая переносимость препарата.

Пациенты с нарушением функции печени. После ежедневного в течение 10 дней приема Клопидогрела-СЗ в дозе 75 мг у пациентов с **тяжелыми нарушениями функции печени** ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

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. Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события.

Пациенты женского и мужского пола. При сравнении фармакодинамических свойств клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. При сравнении клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических осложнений частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и женщин.

Побочное действие:

Данные полученные в клинических исследованиях

Безопасность клопидогрела была изучена более чем у 44 000 пациентов, в том числе более чем у 12 000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сут в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг/сут, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A.

Кровотечения и кровоизлияния

Сравнение монотерапии клопидогрелом и АСК. В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9.3%. Частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой: 1.4% и 1.6% соответственно.

В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла (2.0% и 2.7% соответственно), в т.ч. частота желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, составляла (0.7% и 1.1% соответственно).

Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела по сравнению с приемом АСК была выше (7.3% против 6.5% соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0.6% или 0.4% соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки, носовое кровотечение. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом, конъюнктивальных).

Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0.4% или 0.5%соответственно.

Сравнение комбинированной терапии клопидогрел + АСК и плацебо + АСК. В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, наблюдалось увеличение частоты развития больших кровотечений (3.7% против 2.7%) и малых кровотечений (5.1% против 2.4%). В основном источниками больших кровотечений являлись ЖКТ и места пункции артерий.

Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, достоверно не различалась (2.2% и 1.8% соответственно), частота развития фатальных кровотечений была одинаковой (0.2% при обоих видах терапии).

Частота возникновения не угрожающих жизни больших кровотечений была достоверно выше у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК (1.6% и 1% соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0.1% при обоих видах терапии).

Частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел + АСК зависела от дозы АСК (< 100 мг: 2.6%; 100-200 мг: 3.5%; > 200 мг: 4.9%), как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо + АСК (<100 мг: 2.0%; 100-200 мг: 2.3%; > 200 мг: 4.0%).

У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства (4.4% в группе клопидогрел + АСК и 5.3% в группе плацебо + АСК). У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9.6% (в группе клопидогрел + АСК) и 6.3% (в группе плацебо + АСК).

В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых, как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением гемоглобина > 5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел + АСК и плацебо + АСК) была сопоставимой в обеих группах лечения (1.3% против 1.1% в группе клопидогрел + АСК и группе плацебо + АСК соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.

Частота возникновения фатальных кровотечений (0.8% против 0.6%) и внутричерепных кровоизлияний (0.5% против 0.7%) при лечении клопидогрел + АСК и плацебо + АСК соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.

В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0.6% в группе клопидогрел + АСК и 0.5% в группе плацебо + АСК).

В клиническом исследовании ACTIVE A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел + АСК была выше, чем в группе плацебо + АСК (6.7% против 4.3% соответственно). Большие кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5.3% против 3.5%), главным образом, из ЖКТ (3.5% против 1.8%).

В группе клопидогрел + АСК внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо + АСК (1.4% против 0.8% соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1.1% против 0.7%) и геморрагического инсульта (0.8% против 0.6%).

Нарушения со стороны крови

В исследовании CAPRIE, тяжелая нейтропения (<0.45×10^9/л) наблюдалась у 4 пациентов (0.04%), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0.02%), принимавших АСК.

У двух из 9599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приеме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать на предмет возможной нейтропении.

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.

Частота возникновения тяжелой тромбоцитопении (<80×10^9/л) составила 0.2% у пациентов, принимавших клопидогрел и 0.1% у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов ≤30×10^9/л.

В исследованиях CURE и CLARIFY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.

Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A

Частота нежелательных реакций, которые наблюдались во время проведения вышеуказанных клинических исследований, представлена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥10%); часто (≥1 % и <10 %); нечасто (≥0.1% и <1%); редко (≥0.01% и <0.1%); очень редко (< 0.01%); частота неизвестна - определить частоту возникновения нежелательной реакции по имеющимся данным не предоставляется возможным.

Со стороны нервной системы: нечасто - головная боль, головокружение и парестезии; редко - вертиго.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диспепсия, абдоминальные боли, диарея; нечасто - тошнота, гастрит, рвота, запор, метеоризм, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто - кожная сыпь и зуд.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови; лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия

Постмаркетинговый опыт применения препарата

Со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна - случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений и дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечений и забрюшинных кровоизлияний), агранулоцитоза, гранулоцитопении, апластической анемии/панцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), приобретенной гемофилии А.

Со стороны сердца: частота неизвестна - синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел.

Со стороны сосудов: частота неизвестна - васкулит, снижение АД.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь, перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел).

Нарушения психики: частота неизвестна - спутанность сознания, галлюцинации.

Со стороны нервной системы: частота неизвестна - нарушения вкусового восприятия.

Со стороны дыхательной системы: частота неизвестна - бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: частота неизвестна - колит (в т.ч. язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна - гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: частота неизвестна - макулезно-папулезная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS- синдром), экзема, плоский лишай.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: частота неизвестна - артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна - гломерулонефрит.

Со стороны половой системы и молочной железы: частота неизвестна - гинекомастия.

Общие реакции: частота неизвестна - лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна - отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.

Передозировка:

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

Лечение: остановка кровотечения, переливание тромбоцитарной массы. Антидот неизвестен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность

Исследования на животных не выявили ни прямых, ни не прямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Т.к. не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека. И вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо.

Период грудного вскармливания

В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека - неизвестно. Т.к. многие лекарственные средства могут экскретироваться в грудное молоко и оказывать неблагоприятное воздействие на грудного ребенка, лечащий врач, исходя из важности приема препарата Клопидогрел-СЗ для матери, должен рекомендовать ей или прекратить прием препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Антикоагулянты для приема внутрь: одновременный прием клопидогрела и антикоагулянтов для приема внутрь может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется.

Прием клопидогрела 75 мг/сут не влияет на фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО у пациентов, длительно принимавших варфарин. Одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличить развития кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и клопидогрела.

Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов: применение блокаторов IIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях).

Ацетилсалициловая кислота: ацетилсалициловая кислота не изменяет эффект клопидогрела, ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием ацетилсалициловой кислоты в качестве жаропонижающего средства по 500 мг 2 раза/сут в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года.

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 влияло на подавление агрегации тромбоцитов клопидогрелом. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитики: безопасность одновременного 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 одновременного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

НПВП: в клиническом исследовании, проведенным с участием здоровых добровольцев, одновременное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Однако в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВП, в настоящее время неизвестно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому одновременную терапию НПВП, в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом следует проводить с осторожностью.

Ингибиторы изофермента CYP2C19: метаболизм клопидогрела с образованием активного метаболита частично осуществляется при помощи изофермента CYP2C19. Применение препаратов, ингибирующих изофермент CYP2C19, может привести к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. Следует избегать одновременного применения с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19. К ингибиторам изофермента CYP2C19 относятся: омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы: применение омепразола в дозе 80 мг 1 раз/сут одновременно с клопидогрелом или с 12-часовым перерывом между приемом двух препаратов, уменьшало значение системной экспозиции (AUC) активного метаболита клопидогрела на 45% (после приема нагрузочной дозы клопидогрела) и 40% (после приема поддерживающей дозы клопидогрела). Уменьшение А степени ингибирования тромбоцитов (39% - после приема

нагрузочной дозы клопидогрела и 21% - после приема поддерживающей дозы клопидогрела). Предполагается аналогичное взаимодействие клопидогрела с эзомепразолом.

В наблюдательных и клинических исследованиях зарегистрированы противоречивые данные о клинических проявлениях со стороны сердечно-сосудистой системы относительно данного фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия. Следует избегать одновременного применения с омепразолом или эзомепразолом. К ингибиторам протонной помпы с минимальным ингибирующим действием на изофермент CYP2C19 относятся: пантопразол и лапсопразол. При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг/сут наблюдалось снижение концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови на 20% (после приема нагрузочной дозы клопидогрела) и на 14% (после приема поддерживающей дозы клопидогрела). Это сопровождалось уменьшением степени ингибирования агрегации тромбоцитов, в среднем, на 15% и 11% соответственно. Поэтому одновременное применение клопидогрела с пантопразом возможно.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): т.к. СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.

С лекарственными средствам являющимися субстратами изофермента CYP2C8: было показано, что клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования in vitro показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных препаратов, преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций.

Другие лекарственные препараты: при изучении фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия клопидогрела и других лекарственных препаратов выявлено следующее:

- при одновременном применении клопидогрела с атенололом и/или нифедипином, клинически значимого взаимодействия не выявлено;

- фармакодинамическая активность клопидогрела существенно не изменялась при одновременном применении с фенобарбиталом, циметидином или эстрогенами;

- фармакокинетика дигоксина или теофиллина не изменялись;

- антацидные средства не влияют на степень всасывания клопидогрела;

- фенитоин и толбутамид могут безопасно применяться одновременно с клопидогрелом. Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а так же НПВП, которые метаболизируются под действием изоферменга CYP2C9;

- диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. и инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия.

Активный метаболит клопидогрела ингибирует активность изофермента CYP2C9, в результате чего могут повышаться концентрации фенитоина, толоутамида и НПВП, метаболизирующихся изоферментом CYP2C9, в плазме крови.

Особые указания и меры предосторожности:

При лечении препаратом Клопидогрел-СЗ, особенно в течение первых недель терапии и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в т.ч. и скрытого.

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов, в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить АЧТВ, количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел-СЗ, также как и другие антитромбоцитарные препараты, следует применять с осторожностью у больных, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у больных получающих ацетилсалициловую кислоту, НПВП, в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и тромболитические препараты.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения, поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и варфарина.

Если пациенту предстоит плановая хирургическая операция, и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 7 дней до операции прием препарата Клопидогрел-СЗ следует прекратить.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у больных с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно, желудочно-кишечных и внутриглазных).

Препараты, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (такие как АСК, НПВП) у пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять с осторожностью.

Пациентов следует предупредить о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) 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 и перед началом приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) 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.

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих высокий риск развития повторных ишемических осложнений, комбинация АСК и клопидогрела повышает частоту развития больших кровотечений. Поэтому такая комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от ее применения.

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистами по этому заболеванию и прекратить прием клопидогрела.

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарным синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, эти тесты могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии.

Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов, с низкой активностью CYP2C19.

У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел), т.к. сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами.

Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения).

Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов.

Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.

В период лечения необходимо контролировать функциональное состояние печени. При тяжелых поражениях печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.

Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (т.к. отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Препарат Клопидогрел-СЗ не оказывает существенного влияния на способность к управлению автотранспортом и работу с техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения:

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

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Klopidogrel-SZ