

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «07»____12____2016 г.
№ N005319

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Клописан®

Торговое название

Клописан®

Международное непатентованное наименование

Клопидогрел

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - клопидогрела гидросульфат (эквивалентно
клопидогрелу основанию 75,000 мг) 97,875 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол,
макрогол 6000, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, масло
касторовое гидрогенизированное,

состав оболочки: Опадрай 32 К 14834, тип II (лактоза, гипромеллоза,
титана диоксид (Е 171), триацетин, железа (III) оксид красный), воск
карнаубский.

Описание

Таблетки круглой формы, со слегка выпуклой поверхностью, покрытые
пленочной оболочкой розового цвета, с маркировкой «75» на одной
стороне и «1171» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Антикоагулянты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов. Клопидогрел.

Код АТХ В01АС04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного и повторного перорального приема в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается. Средние пиковые плазменные концентрации неизменённого клопидогрела (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после однократного перорального приема в дозе 75 мг) отмечались, примерно, через 45 минут после приема. Судя по выделяемым с мочой метаболитам клопидогрела, всасывание не менее чем 50%.

Распределение

Клопидогрел и его основной циркулирующий в крови (неактивный) метаболит, образуют обратимую связь *in vitro* с протеинами человеческой плазмы (98% и 94% соответственно). Связывание *in vitro* является не насыщаемым в широком диапазоне концентраций.

Биотрансформация

Клопидогрел подвергается интенсивному метаболизму в печени. *In vitro and in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя основными путями: один опосредован эстеразами и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (85% метаболитов, находящихся в кровотоке), другой опосредован различными цитохромами P450. Сначала клопидогрел метаболизируется до промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита, тиолового производного клопидогрела. Активный метаболит образуется в основном ферментом CYP2C19 при участии нескольких других CYP ферментов, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* этот путь метаболизма опосредован CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. *In vitro* активный тиоловый метаболит быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, подавляя тем самым агрегацию тромбоцитов.

C_{max} активного метаболита увеличивается в 2 раза, как после однократной нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг, так и после приема поддерживающей дозы 75 мг в течение 4-х дней. C_{max} наблюдается примерно через 30-60 минут после приема.

Выведение

После приема клопидогрела, меченого- ^{14}C , приблизительно 50% выделяется с мочой и приблизительно 46% с каловыми массами в течение 120 часов после введения. После однократной пероральной дозы 75 мг период полувыведения клопидогрела составляет приблизительно 6 часов. Период полувыведения основного циркулирующего в крови (неактивного) метаболита составляет 8 часов после однократного и повторного приёмов.

Фармакогенетика

CYP2C19 участвует в образовании, как активного метаболита, так и промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, как это было оценено в исследованиях агрегации тромбоцитов *ex vivo*, изменяются в зависимости от генотипа CYP2C19.

Аллель CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 обуславливают большую часть аллелей со сниженной функцией у европейских (85%) и азиатских (99%) медленных метаболизаторов. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или сниженным метаболизмом встречаются менее часто и включают CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты со статусом медленного метаболизатора будут располагать носительством двух аллелей с утратой функции, как упоминалось выше. Опубликованная частота для CYP2C19 генотипов медленных метаболизаторов составляет приблизительно 2% для европейцев, 4% африканской расы и 14% китайского происхождения. Существуют тесты для определения CYP2C19 генотипа пациента.

В перекрестном исследовании с участием 40 здоровых добровольцев, по 10 в каждой из 4-х CYP2C19 групп метаболизаторов (ультрабыстрые, быстрые, средние и медленные) был оценен фармакокинетический и антитромбоцитарный эффект с приемом 300 мг с последующим 75 мг в сутки и 600 мг с последующим 150 мг в сутки клопидогрела, каждая в течении 5 дней (равновесное состояние). Существенных различий в экспозиции активным метаболитом и в среднем подавлении агрегации тромбоцитов (ПАТ) между ультрабыстрыми, быстрыми и средними метаболизаторами не наблюдалось. У медленных метаболизаторов экспозиция активным метаболитом была ниже на 63-71% по сравнению с быстрыми метаболизаторами. После применения дозового режима 300 мг/75 мг антитромбоцитарная ответная реакция была пониженной у медленных метаболизаторов, при этом среднее ПАТ (5 мкМ АДФ) составило 24% (24 часа) и 37 % (день 5) по сравнению с 39% ПАТ (24 часа) и 58% (день 5) быстрых метаболизаторов и 37% (24 часа) и 60% (день 5) - средних метаболизаторов. Когда медленные метаболизаторы были на режиме 600 мг/150 мг, экспозиция активным метаболитом была больше, чем при режиме 300 мг/75 мг. Кроме того, ПАТ составила 32% (24 часа) и 61% (день 5), что было больше, чем у медленных метаболизаторов, находившихся на режиме 300 мг/75 мг, но аналогично другим группам метаболизаторов CYP2C19, находившимся на режиме 300 мг/75 мг. Соответствующий дозовый режим для этой популяции больных не был установлен.

Экспозиция активным метаболитом была снижена на 28% у средних метаболизаторов и на 72% у медленных метаболизаторов, тогда как подавление агрегации тромбоцитов (5 мкМ АДФ) было снижено с разницей в ПАТ в 5,9% и 21,4%, соответственно, при сравнении с быстрыми метаболизаторами.

Особые популяции

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих особых популяциях неизвестна.

Нарушение функции почек

После повторных доз клопидогрела по 75 мг в день у пациентов с тяжёлым заболеванием почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) подавление агрегации тромбоцитов, вызываемой АДФ (аденозиндифосфат), было ниже (25%), чем у здоровых субъектов, однако удлинение времени кровотечения было аналогичным тому, которое наблюдалось у здоровых субъектов, получавших по 75 мг клопидогрела в сутки. Кроме того, клиническая переносимость была хорошей у всех больных.

Нарушение функции печени

После повторных доз клопидогрела по 75 мг в день в течение 10 дней у больных с тяжёлым нарушением функции печени угнетение агрегации тромбоцитов, вызываемой АДФ, было аналогичным, наблюдавшемуся у здоровых субъектов. Среднее удлинение времени кровотечения в обеих группах тоже было аналогичным.

Расовая принадлежность

Преобладание аллелей CYP2C19, следствием которых является средний и плохой метаболизм CYP2C19, изменяется в зависимости от расы/этнической принадлежности (см. «Фармакогенетика»). Для оценки клинических последствий влияния генотипа этого CYP на клинический исход явлений в литературе имеются лишь ограниченные данные, полученные на азиатских популяциях.

Фармакодинамика

Механизм действия

Клопидогрел является пролекарством, один из метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Клопидогрел должен подвергаться метаболизму посредством энзимов CYP2C19 для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его тромбоцитарным рецептором P2Y₁₂ и последующую, обусловленную АДФ активацию гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa, препятствуя тем самым агрегации тромбоцитов. Вследствие необратимости связывания тромбоциты, подвергшиеся воздействию, повреждаются на весь оставшийся срок своей жизни (приблизительно, 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов осуществляется со

скоростью, соответствующей тромбоцитарному циклу. Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами отличными от АДФ, тоже подавляется путем блокирования усиления активации тромбоцитов, осуществляемой под воздействием высвободившегося АДФ. Поскольку активный метаболит образуется с помощью энзимов CYP450, некоторые из которых полиморфны или подавляются другими лекарственными соединениями, не у всех больных степень угнетения тромбоцитов бывает достаточной.

Фармакодинамические эффекты

Повторные дозы по 75 мг в сутки уже с первого дня приводили к значительному угнетению агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ. Ингибирующий эффект усиливался прогрессивно и достигал равновесного состояния через 3-7 дней. В стадии равновесного состояния средний уровень ингибирования, наблюдавшийся при дозе 75 мг в сутки, составлял от 40% до 60%. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходному уровню, как правило, через 5 дней после отмены лечения.

Показания к применению

Профилактика атеротромботических событий

- взрослые больные, страдающие инфарктом миокарда (от нескольких дней до менее 35 дней), ишемическим инсультом (от 7 дней до менее 6 месяцев), или больные с диагностированным заболеванием периферических артерий

- взрослые больные, страдающие синдромом острой коронарной недостаточности:

- синдром острой коронарной недостаточности без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе больным, подвергающимся стентированию в ходе чрескожного коронарного вмешательства, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);

- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с АСК у больных на медикаментозном лечении, пригодных для проведения тромболитической терапии;

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при мерцательной аритмии

- взрослые больные с мерцательной аритмией, у которых имеется хотя бы один фактор риска сосудистых событий, больные с непереносимостью антагонистов витамина К (АВК) и риск кровотечения у которых низкий, для предотвращения атеротромботических и тромбоэмболических событий, включая инсульт головного мозга, в комбинации с АСК

Способ применения и дозы

Для приёма внутрь. Можно принимать вне зависимости от приёма пищи.

Взрослые и пожилые больные

Клопидогрел следует принимать в однократной суточной дозе 75 мг.

У больных, страдающим синдромом острой коронарной недостаточности:

- синдром острой коронарной недостаточности без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение клопидогрелем должно быть начато однократной нагрузочной дозой 300 мг, а затем продолжено дозой 75 мг один раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг в сутки). Так как более высокие дозы АСК были сопряжены с повышенным риском кровотечения, рекомендуется, чтобы доза АСК не превышала 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Данные клинического исследования служат основанием для применения препарата до 12 месяцев, максимальный положительный эффект наблюдается после 3 месяцев лечения.

- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: клопидогрел следует принимать в однократной суточной дозе 75 мг, начиная с нагрузочной дозы 300 мг, в комбинации с АСК и другими тромболитическими средствами или без них. У больных старше 75 лет лечение клопидогрелем следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать, по крайней мере, в течение 4-х недель. Положительный эффект лечения комбинацией клопидогрела с АСК свыше 4-х недель при данной ситуации не изучался (см. «Фармакодинамика»).

Больным с мерцательной аритмией клопидогрел следует назначать в однократной суточной дозе, равной 75 мг. Следует начать прием АСК (75-100 мг в сутки) и продолжить её применение в комбинации с клопидогрелем (см. «Фармакодинамика»).

Если доза пропущена:

- прошло меньше 12 часов после обычного запланированного времени приёма лекарства: больным следует принять дозу немедленно и после этого следующую дозу принять во время обычного запланированного приёма лекарства

- прошло больше 12 часов: больным следует принять следующую дозу во время обычного запланированного приёма лекарства, но нельзя принимать двойную дозу.

Нарушение функции почек

Опыт лечения пациентов с нарушением почечной функции ограничен (см. «Особые указания»).

Нарушение функции печени

Опыт лечения пациентов с заболеванием печени средней степени тяжести, у которых возможен геморрагический диатез, ограничен (см. «Особые указания»).

Побочные действия

Кровотечение является самой частой реакцией, зарегистрированной как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом периоде, где, главным образом о нем сообщалось в течение первого месяца лечения.

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или заявленные в спонтанных сообщениях, перечислены ниже.

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- гематома и травматический ушиб
- носовое кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боль в животе, диспепсия
- кровотечение в месте пункции

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия
- внутричерепное кровоизлияние (сообщалось о нескольких случаях с летальным исходом, особенно у людей пожилого возраста), головная боль, парестезия, головокружение
- кровоизлияние в глаз (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное)
- язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм
- сыпь, зуд, подкожное кровоизлияние (пурпура)
- гематурия
- удлинение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- нейтропения, в т.ч. тяжёлая
- вертиго (вестибулярное головокружение)
- ретроперитонеальное кровотечение
- гинекомастия

Очень редко ($< 1/10000$)

- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия
- сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции
- галлюцинации, спутанность сознания
- нарушения вкусового восприятия
- тяжелое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, гипотензия
- кровотечения респираторного тракта (кровохарканье, лёгочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония
- желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом, панкреатит, колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный), стоматит

- острая печёночная недостаточность, гепатит, отклоняющиеся от нормы биохимические показатели функции печени
- буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез), ангионевротический отек, вызванный приемом лекарств синдром повышенной чувствительности, лекарственная кожная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай
- скелетно-мышечное кровотечение (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия
- гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови
- лихорадка

Частота неизвестна

- развившаяся в результате перекрестной реактивности повышенная чувствительность к тиенопиридиновым препаратам, таким, как тиклопидин и прасугрел (см. «Особые указания»)

Репортирование о подозрениях на нежелательные реакции

Репортирование заподозренных нежелательных реакций является важным и после регистрации препарата. Это позволяет постоянно вести мониторинг соотношения "польза/риск" для лекарственного средства. Работников здравоохранения необходимо просить сообщать о любых заподозренных нежелательных реакциях через национальную систему оповещения.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- тяжёлое нарушение функции печени
- острое патологическое кровотечение, такое как кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные средства, повышающие риск кровотечения: существует повышенный риск возникновения кровотечения из-за потенциального аддитивного эффекта. Одновременный прием с лекарственными средствами, повышающими риск кровотечения, должен осуществляться с осторожностью.

Пероральные антикоагулянты: одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами не рекомендовано, так как данная комбинация может усилить кровотечение (см. «Особые указания»). Несмотря на то, что приём 75 мг клопидогрела в сутки не изменял фармакокинетику S-варфарина и международное нормализованное

отношение (МНО) у больных, длительно принимавших терапию варфарином, одновременный прием клопидогрела с варфарином повышает риск кровотечения из-за самостоятельных эффектов на гемостаз обоих препаратов.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa: клопидогрел следует применять с осторожностью у больных, которые одновременно получают ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (см. «Особые указания»)

Ацетилсалициловая кислота (АСК): АСК не изменяет обусловленное клопидогрелем угнетение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, однако клопидогрел усиливает эффект АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Тем не менее, одновременный приём АСК по 500 мг дважды в день на протяжении суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, обусловленного приёмом клопидогрела. Между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое ведёт к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов следует осуществлять с осторожностью (см. «Особые указания»). Тем не менее, клопидогрел и АСК назначались совместно вплоть до одного года (см. «Фармакодинамика»).

Гепарин: в клинических исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев клопидогрел не повлек за собой необходимости в изменении дозы или изменения эффекта гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не влияло на угнетение агрегации тромбоцитов, вызванной клопидогрелем. Между клопидогрелем и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое ведёт к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов должно осуществляться с осторожностью (см. «Особые указания»).

Тромболитические средства: безопасность совместного применения клопидогрела с фибринспецифическими и нефибринспецифическими тромболитическими средствами и гепаринами была исследована на больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась при применении тромболитических средств и гепарина совместно с АСК (см. «Побочные действия»).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): в клинических исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличило скрытую кровопотерю из желудочно-кишечного тракта. Однако, вследствие отсутствия достаточных клинических исследований по взаимодействиям с другими НПВС, в настоящее время не ясно, характерен ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений для всех НПВС. Следовательно,

одновременное применение НПВС (в том числе ингибиторов ЦОГ-2) и клопидогрела требует осторожности (см. «Особые указания»).

СИОЗ (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина): поскольку СИОЗ влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск кровотечений, их совместное назначение с клопидогрелом требует осторожности.

Другая одновременно проводимая терапия: поскольку клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью CYP2C19, то ожидается, что применение лекарственных средств, подавляющих активность этого фермента, приведёт к снижению лекарственных концентраций активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость этого взаимодействия не ясна. В целях предосторожности, не следует одобрять одновременное применение сильных или умеренных CYP2C19 ингибиторов (см. «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

К лекарственным препаратам, подавляющим CYP2C19, относятся омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и эфавиренз.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП): Омепразол в дозе 80 мг один раз в сутки, принимавшийся либо одновременно с клопидогрелом, либо с соблюдением 12-часового интервала между приёмами двух лекарственных препаратов, снизил экспозицию активного метаболита на 45% (нагрузочная доза) и 40% (поддерживающая доза). Снижение было связано с 39% (нагрузочная доза) и 21% (поддерживающая доза) со снижением подавления агрегации тромбоцитов. Ожидается, что эзомепразол, принимавшийся одновременно с клопидогрелом, также приведет к снижению экспозиции активного метаболита.

Противоречивые данные о клиническом значении этого фармакокинетического (ФК)/фармакодинамического (ФД) взаимодействия, выражаемого в важных сердечно-сосудистых событиях, были представлены как в наблюдательных, так и в клинических исследованиях. В качестве меры предосторожности не следует одновременно с клопидогрелом применять омепразол или эзомепразол (см. «Особые указания»).

Менее выраженные снижения экспозиции метаболита наблюдались в случае пантопразола и лансопразола.

Плазменные концентрации активного метаболита были снижены на 20% (нагрузочная доза) и на 14% (поддерживающая доза) во время лечения пантопразолом в дозе по 80 мг один раз в сутки. Это сопровождалось снижением среднего ингибирования агрегации тромбоцитов на 15% и 11% соответственно. Эти результаты означают, что клопидогрел можно применять вместе с пантопразолом.

Доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы H₂-рецепторов или антациды, препятствуют антитромбоцитарной активности клопидогрела, нет.

Другие лекарственные препараты: был проведен ряд других клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможного фармакодинамического и фармакокинетического (ФК) взаимодействия. Клинически важных фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось, когда клопидогрел применялся совместно с ателололом или нифедипином или с этими обоими веществами. Одновременное применение фенобарбитала или эстрогена не оказало существенного влияния на фармакодинамическую активность клопидогрела. Фармакокинетика дигоксина и теофиллина не изменилась при одновременном применении клопидогрела. Антацидные средства не изменили степень абсорбции клопидогрела. Согласно данным из исследования CAPRIE, фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются с помощью CYP2C9 можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом.

CYP2C8 субстрат лекарственных средств: доказано, что клопидогрел увеличивает воздействие репаглинида у здоровых добровольцев. In vitro исследования доказали, что увеличение воздействия репаглинида имеет место благодаря ингибированию CYP2C8 глюкурономидом метаболита клопидогрела. Из-за риска увеличения концентрации в плазме, одновременный прием клопидогрела и лекарственных средств, предварительно очищенных CYP2C8 метаболизмом (репаглинид, паклитаксел), должно осуществляться с осторожностью.

Помимо препаратов, о которых шла речь выше, исследования взаимодействия клопидогрела с другими лекарственными препаратами, обычно назначаемыми пациентам с атеротромбозом не проводились. Однако для участвовавших в клинических испытаниях пациентов, принимавших, наряду с клопидогрелом, самые разнообразные препараты, не отмечалось клинически значимых нежелательных взаимодействий. К числу указанных препаратов относятся диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ), антагонисты кальция, препараты для снижения уровня холестерина, коронарные вазодилататоры, противодиабетические препараты (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, а также блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов.

Особые указания

Кровотечения и гематологические нарушения

Из-за риска кровотечения и гематологических нежелательных реакций во время лечения при появлении клинических симптомов, указывающих на

кровотечение, следует сразу же произвести общий анализ крови и/или провести другие соответствующие анализы (см. «Побочные действия»). Также как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрел следует применять с осторожностью у больных, которые могут быть подвержены риску усиленного кровотечения, связанному с травмой, хирургическими или другими патологическими состояниями, а также у больных, находящихся на лечении АСК, гепарином, ингибиторами гликопротеина Пб/Ша или нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), включая ингибиторы ЦОГ-2 или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или другими лекарственными препаратами, имеющими отношение к риску кровотечения, такими как пентоксифиллин. Следует тщательно контролировать больных на наличие любых признаков кровотечения, включая скрытое кровотечение, особенно, в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургического вмешательства. Не рекомендуется одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами, так как это может усилить интенсивность кровотечения (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Если больному предстоит перенести elective хирургическое вмешательство, и антитромбоцитарный эффект временно нежелателен, приём клопидогрела следует прекратить за 7 дней до операции. Перед любой запланированной операцией и приёмом любого нового лекарственного препарата больные должны предупреждать врачей и стоматологов о том, что они принимают клопидогрел. Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у больных с патологическими поражениями, предрасполагающими к кровотечению (особенно, желудочно-кишечному и внутриглазному).

Больных следует проинформировать, что при приёме Клописана (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, чем обычно, и что им следует поставить в известность своего лечащего врача, если у них возникнет необычное (по локализации или продолжительности) кровотечение.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Очень редко, после применения Клописана, а иногда и после непродолжительной экспозиции отмечались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Она характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сопровождении неврологических изменений, дисфункции почек или лихорадки. ТТП является потенциально смертельным состоянием, требующим незамедлительного лечения, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось, что приём клопидогрела приводит к развитию приобретенной гемофилии. Возможность развития приобретенной гемофилии следует

рассматривать при подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), с кровотечением или без. Лечение больных с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии и отслеживание их состояния должны проводить специалисты; и приём клопидогрела следует отменить.

Острый ишемический инсульт

Ввиду отсутствия данных, Клописан® не может быть рекомендован в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: В случае больных, которые являются медленными метаболиторами CYP2C19, при рекомендованных дозах у клопидогрела образуется меньше активных метаболитов, и он оказывает меньший эффект на функцию тромбоцитов. Существуют тесты для определения у больных генотипа CYP2C19.

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита отчасти благодаря CYP2C19, применение лекарственных препаратов, которые подавляют активность этого фермента, приведет, как ожидается, к сниженным уровням активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость этого взаимодействия на данный момент не определена. В качестве меры предосторожности, одновременно с данным препаратом не рекомендуется использование сильных или среднего действия ингибиторов CYP2C19 (см. перечень ингибиторов CYP2C19 в «Лекарственные взаимодействия»; см. также «Фармакокинетика»).

CYP2C8 субстраты: при одновременном приеме клопидогрела с субстратом CYP2C8 необходимо соблюдать осторожность.

Перекрестные реакции среди тиенопиридинов

В связи с сообщениями о развитии перекрестной реактивности среди тиенопиридинов, пациентов необходимо обследовать на наличие в анамнезе повышенной чувствительности к тиенопиридинам (например, клопидогрел, тиклопидин, празугрел) (см. «Побочные действия»). Тиенопиридины могут стать причиной развития аллергических реакций от легкой до тяжелой степени, таких как сыпь, ангионевротический отек или гематологические перекрестные реакции как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, у которых в анамнезе проявлялась аллергическая реакция и/или гематологическая реакция к одному из тиенопиридинов могут иметь повышенный риск развития такой же или другой реакции к другим тиенопиридинам. У пациентов с известной аллергической реакцией к тиенопиридинам рекомендуется вести мониторинг признаков повышенной чувствительности.

Нарушение функции почек

Опыт лечения Клописаном больных с нарушением функции почек ограничен. Следовательно, в случае таких больных Клописан® следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени

Опыт по применению препарата больными с нарушением функции печени средней степени тяжести, склонными к геморрагическому диатезу, ограничен. В связи с этим, в этой популяции Клописан® должен применяться с осторожностью.

Вспомогательные вещества

Клописан® содержит лактозу. Больным с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, с дефицитом лактазы Лаппа и синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, этот препарат принимать не следует. Этот лекарственный препарат содержит гидрогенизированное касторовое масло, которое может вызывать расстройство желудка и диарею.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения Клописана у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Беременность

Ввиду отсутствия клинических данных о воздействии клопидогрела во время беременности, в качестве меры предосторожности желательно не применять клопидогрел во время беременности.

Доклинические исследования не выявили прямых или косвенных неблагоприятных воздействий препарата на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие.

Период лактации

Неизвестно, проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека. Доклинические исследования показали, что клопидогрел проникает в грудное молоко. В качестве меры предосторожности, во время лечения Клописаном не следует продолжать кормление грудью.

Фертильность

В доклинических исследованиях не было доказано, что клопидогрел влияет на фертильность.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Клописан® не влияет или же оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами.

Передозировка

Симптомы: передозировка после приёма клопидогрела может привести к удлинению времени кровотечения и к последующим осложнениям кровотечения.

Лечение: в случае кровотечения может потребоваться соответствующее лечение. Антидот фармакологической активности клопидогрела не найден. Если необходима быстрая коррекция удлинённого времени кровотечения, трансфузия тромбоцитов может отменить эффекты клопидогрела.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Адрес местонахождения: 1, rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, 33565

Carbon Blanc Cedex, France

Владелец регистрационного удостоверения

Санофи Клир эНСи, Франция

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

050013, г. Алматы, ул. Фурманова 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com