

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Энцелад.

Международное непатентованное название: клопидогрел.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: каждая таблетка содержит:

Клопидогрел бисульфат USP экв. Клопидогрелу 75 мг;

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC04.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика:

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание 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.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.

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, в среднем, в течение 5 дней. Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности, при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

Фармакокинетика:

После приема внутрь в дозе 75 мг клопидогрел быстро абсорбируется из ЖКТ. Однако концентрация в плазме крови повышается незначительно и через 2 ч после приема не достигает уровня, поддающегося определению (0.025 мкг/л). Интенсивно метаболизируется в печени. Основным метаболитом является неактивным производным карбоксигруппы кислоты и составляет около 85% циркулирующего в плазме исходного вещества. C_{max} данного метаболита в плазме крови после повторных приемов клопидогрела составляет около 3 мг/л и наблюдается приблизительно через 1 ч после приема. Фармакокинетика основного метаболита характеризуется линейной зависимостью в диапазоне доз клопидогрела 50-150 мг. Клопидогрел и основной метаболит не образуются связываются с белками крови in vitro (98% и 94% соответственно). Данная связь остается ненасыщаемой in vitro в широком диапазоне концентраций. После приема внутрь C-меченного клопидогрела около 50% принятой дозы выделяется с мочой и приблизительно 46% с калом в течение 120 ч. T_{1/2} основного метаболита составляет 8 ч. Концентрация в плазме крови основного метаболита значительно выше у пожилых пациентов (в возрасте 75 лет и старше), при этом не отмечаются изменений агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. При тяжелых заболеваниях почек (КК 5-15 мл/мин) концентрации основного метаболита в плазме крови более низкие, чем при заболеваниях почек средней тяжести (КК 30-60 мл/мин).

Показания к применению:

Предотвращение атеротромботических осложнений:

У взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с 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 чрескожных коронарных вмешательствах (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);
- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Предотвращение атеротромботических и тромбозоболитических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии).

У 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).

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к клопидогрелю;
 - тяжелая печеночная недостаточность;
 - острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
 - редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
 - беременность и период кормления грудью;
 - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).
- С осторожностью:**
- умеренная печеночная недостаточность, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения);
 - почечная недостаточность (ограниченный клинический опыт применения);
 - травмы, хирургические вмешательства;
 - заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных);
 - одновременный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе, и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2);
 - одновременное назначение варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.

• у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (так как у них при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем и приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19).

Возможность применения при беременности и в период кормления грудью.

Адекватность и строго контролируемых клинической исследованиями безопасности применения клопидогрела при беременности не проводилось.

Применение возможно только в случаях крайней необходимости.

Неизвестно выделяется ли клопидогрел с грудным молоком у человека. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Режим дозирования и способ применения:

Препарат принимают перорально. Таблетку рекомендуется глотать целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая достаточным

количеством воды. Прием препарата не зависит от приема пищи. Длительность курса лечения и дозы препарата обычно определяет лечащий

врач индивидуально для каждого пациента.

Взрослым и пациентам пожилого возраста для профилактики атеротромбоза обычно назначают по 75 мг препарата (1 таблетка) 1 раз в день. Прием препарата с целью профилактики после перенесенного инфаркта миокарда следует начинать спустя несколько дней, но не позднее, чем спустя 35 дней, после перенесенного ишемического инсульта – спустя 1 неделю, но не позднее, чем спустя 6 месяцев.

Пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST обычно назначают однократно 300 мг препарата (4 таблетки) в начале лечения, после чего переходят на прием 75 мг препарата 1 раз в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Дозу ацетилсалициловой кислоты определяет лечащий врач индивидуально, обычно она составляет 75-325 мг в сутки, однако, в связи с увеличением риска развития кровотечения не рекомендуется превышать суточную дозу ацетилсалициловой кислоты 100мг. Максимальный терапевтический эффект отмечается спустя 3 месяца после начала терапии.

При остром инфаркте миокарда обычно назначают однократно 300мг препарата в начале лечения, после чего переходят на применение 75 мг препарата 1 раз в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. При лечении пациентов в возрасте старше 75 лет препарат начинают с 75 мг препарата 1 раз в сутки, пропуская ударную дозу препарата в начале терапии. Длительность курса лечения не менее 4 недель. Данные о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов, страдающих нарушением функции печени и/или почек, отсутствуют.

Побочные действия:

Со стороны свертывающей системы крови: возможны желудочно-кишечные кровотечения; редко - геморрагический инсульт.

Со стороны системы кроветворения: возможны нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: возможна диарея; редко - боли в животе, диспепсия, гастрит, запор, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Дерматологические реакции: возможна кожная сыпь.

Передозировка:

Симптомы передозировки: передозировка Энцелада может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечения.

Меры по оказанию помощи при передозировке: при появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

При совместном применении препарата с ацетилсалициловой кислотой отмечается взаимное усиление их действия на агрегацию тромбоцитов. Безопасность комбинированного лечения этими препаратами в течение более 12 месяцев не доказана.

Препарат следует с осторожностью применять одновременно с гепарином, однако назначение препарата клопидогрел пациентам, получающим терапию гепарином, не требует коррекции дозы последнего.

При назначении препарата пациентам, принимающим другие тромболитические лекарственные средства, следует соблюдать осторожность. При одновременном применении клопидогрела с варфарином возможно повышение риска развития кровотечения. Не следует назначать клопидогрел пациентам, получающим терапию варфарином.

Препарат следует с осторожностью назначать с лекарственными средствами, имеющими высокую степень связи с белками плазмы. При одновременном назначении препарата с нестероидными противовоспалительными препаратами следует соблюдать осторожность. При одновременном применении препарата с антацидными лекарственными средствами не отмечалось изменения показателей фармакокинетики клопидогрела.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Энцелад пациентам, принимающим ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Особые указания:

При лечении Энцеладом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе, и скрытого.

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов 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.

Энцелад, так же как и другие антитромботические 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, нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе, ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

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

Если больному предстоит плановая хирургическая операция, и при этом нет необходимости в антитромботическом эффекте, то за 5-7 дней до операции прием Энцелада следует прекратить.

Энцелад 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 ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты) у пациентов, получающих клопидогрел, следует использовать с осторожностью.

Больные должны быть предупреждены о том, что при приеме Энцелада (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что, в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения, им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата больные 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.

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

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

Возможное влияние на управление транспортными средствами или занятия другими потенциально опасными видами деятельности:

Энцелад не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска:

10 таблеток покрытых пленочной оболочкой в блистере. 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Срок годности:

Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С и в местах недоступных для детей.

Условия отпуска:

По рецепту врача.