

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от « ____ » _____ 20 ____ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

**КЛОВИКС 75
КЛОВИКС 300**

Торговое название

КЛОВИКС 75
КЛОВИКС 300

Международное непатентованное название

Клопидогрел

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг и 300 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – клопидогреля бесилат 111.86 мг или 447.44 мг эквивалентно 75 мг и 300 мг клопидогреля соответственно,

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая РН 102 (Авицел РН 102), кросповидон (Коллидон CL-F), кислота стеариновая, кремния диоксид коллоидный (Аэросил 200).

состав оболочки Opadry II Pink 31K34111: лактозы моногидрат, НРМС 2910/Гипромеллоза 15 сР (Е 464), титана диоксид (Е 171), триацетин, железа(III) оксид красный (Е172).

Описание

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, двояковыпуклые, с ровной поверхностью с обеих сторон. (для дозировки 75 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, продолговатой формы, двояковыпуклые и с риской на одной стороне (для дозировки 300 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Антикоагулянты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин. Клопидогрел.

Код АТХ В01АС04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При приёме однократной и повторных пероральных доз по 75 мг в день клопидогрел быстро всасывается. Средние максимальные плазменные концентрации неизмененного клопидогреля (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после одной 75 мг пероральной дозы) отмечались через 45 минут после дозирования. Судя по выделяемым с мочой метаболитам клопидогреля, всасывается, по крайней мере, 50%.

Клопидогрел и основной циркулирующий метаболит образуют обратимую связь с белками человеческой плазмы (98 и 94%, соответственно). Данная связь является ненасыщаемой в широком диапазоне концентраций.

Клопидогрел подвергается интенсивному метаболизму в печени. Клопидогрел метаболизируется двумя основными путями: один опосредован эстеразами и приводит к гидролизу до неактивного производного карбоновой кислоты (85% метаболитов, находящихся в кровотоке), другой опосредован многочисленными цитохромами P450. Сначала клопидогрел метаболизируется до промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогреля. Последующий метаболизм промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля приводит к образованию активного метаболита, тиолового производного клопидогреля. Этот путь метаболизма опосредован через изоферменты CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит быстро и необратимо вступает в связь с рецепторами тромбоцитов, подавляя тем самым агрегацию тромбоцитов.

После приёма клопидогреля, приблизительно, 50% выделяется с мочой и, приблизительно, 46% - с каловыми массами в течение 120 часов после введения. После одной 75 мг пероральной дозы период полувыведения клопидогреля составляет 6 часов. Период полувыведения основного циркулирующего (неактивного) метаболита составляет 8 часов после однократного и повторного приёмов.

Фармакогенетика

Несколько полиморфных ферментов CYP450 активируют клопидогрел. CYP2C19 участвует в образовании активного метаболита и промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогреля изменяются в зависимости от генотипа CYP2C19. Преобладание аллелей CYP2C19, результатом которых является промежуточный и плохой метаболизм CYP2C19, было разным в зависимости от расы или этнической принадлежности. Аллель CYP2C19*1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, тогда как аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 соответствуют сниженной функции. На аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 приходится 85% аллелей со сниженной функцией у

белокожих субъектов и 99% - у азиатов. К другим аллелям со сниженной функцией относятся CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но в общей популяции они менее распространены. Опубликованная частота распространённых фенотипов и генотипов CYP2C19 приводится в таблице ниже.

	Частота (%)		
	бело- кожие (n=1356)	черно- кожие (n=966)	азиаты (n=573)
полный метаболизм: CYP2C19*1 / *1	74	66	38
промежуточный метаболизм: CYP2C19*1/*2 или *1/*3	26	29	50
плохой метаболизм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 или *3/*3	2	4	14

Сниженный метаболизм CYP2C19 у промежуточных и плохих метаболизаторов снижает C_{max}(максимальную концентрацию) и площадь под кривой (AUC) активного метаболита на 30-50% после нагрузочных доз в 300 или 600 мг и 75 мг поддерживающей дозы. В результате меньшей экспозиции активным метаболитом подавление тромбоцитов меньше или выше остаточная активность тромбоцитов.

Нарушение функции почек

После повторных доз клопидогреля по 75 мг в день у пациентов с тяжёлым заболеванием почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) подавление агрегации тромбоцитов, провоцируемой аденозиндифосфатом (АДФ), было слабее (25%), чем наблюдавшееся у здоровых субъектов, однако, удлинение времени кровотечения было аналогичным тому, которые наблюдалось у здоровых субъектов, получавших 75 мг клопидогреля в день. Клиническая переносимость была хорошей у всех больных.

Нарушение функции печени

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

Фармакодинамика

КЛОВИКС является пролекарством, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. КЛОВИКС селективно ингибирует связывание АДФ с его тромбоцитарным рецептором P2Y₁ и последующую, обусловленную АДФ активацию гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa, подавляя тем самым агрегацию тромбоцитов.

Вследствие необратимости связывания тромбоциты, подвергшиеся воздействию, повреждаются на весь оставшийся срок их 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 путём блокирования усиления активации тромбоцитов, осуществляемой под воздействием высвободившегося АДФ.

Поскольку активный метаболит образуется с помощью ферментов CYP2C19, некоторые из которых полиморфны или подвергаются подавлению со стороны других лекарственных соединений, не у всех больных подавление тромбоцитов бывает достаточным.

Повторные дозы КЛОВИКС по 75 мг в день уже с первого дня приводили к значительному подавлению 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 день, 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

Показан взрослым для профилактики атеротромботических изменений:

- больным, страдающим инфарктом миокарда (от нескольких дней до менее 35 дней), ишемическим инсультом (от 7 дней до менее 6 месяцев), или больным с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий,
- больным, страдающим острым коронарным синдромом:
- без подъёмом сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе больным, подвергающимся размещению коронарного стента в ходе чрескожного коронарного вмешательства, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК),
- с подъёмом сегмента ST, в комбинации с АСК у больных на медикаментозном лечении, пригодных для проведения тромболитической терапии.

Способ применения и дозы

Взрослые и пожилые:

КЛОВИКС 75 следует принимать по 75 мг один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Таблетки КЛОВИКС 300 предназначены для применения в качестве нагрузочной дозы у больных с синдромом острой коронарной недостаточности. В международных рекомендациях подчеркивается необходимость экстренно принять нагрузочную дозу АСК 75–325 мг и клопидогреля 300 мг при возникновении острого коронарного синдрома.

У больных, страдающих синдромом острой коронарной недостаточности:

- синдром острой коронарной недостаточности без повышения сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение 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 ацетилсалициловой кислоты

сопряжены с повышенным риском кровотечения, не рекомендуется превышать дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Данные клинических испытаний подтверждают применение схемы в течение до 12 месяцев, а максимальная польза наблюдается после 3 месяцев.

- острый инфаркт миокарда с повышением сегмента ST: КЛОВИКС следует применять в однократной суточной дозе, равной 75 мг, начиная с нагрузочной дозы в 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и с другими тромболитиками или без них. У больных старше 75 лет лечение КЛОВИКСом следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать, по крайней мере, в течение четырех недель.

Фармакогенетика

Состояние плохого метаболизатора CYP2C19 сопровождается пониженной ответной реакцией на клопидогрел. Оптимальный дозовый режим для плохих метаболизаторов ещё не установлен.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения КЛОВИКСа у детей и подростков не установлены.

Снижение почечной функции

Опыт лечения КЛОВИКСом больных с нарушением функции почек ограничен. Таким больным КЛОВИКС следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени

Опыт по применению больными с заболеванием печени умеренной степени тяжести, склонными к геморрагическому диатезу, ограничен. В связи с этим, в этой популяции КЛОВИКС следует применять с осторожностью.

Побочные действия

Часто

- гематома
- носовое кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение, понос, боль в животе, диспепсия
- ушибы
- кровотечение на месте пункции

Иногда

- тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия
- внутричерепное кровотечение (сообщалось о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение
- кровоизлияние в глаз (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное)
- язва желудка и двенадцатипёрстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм
- сыпь, зуд, кровотечение в кожу (пурпура)
- гематурия
- удлинение времени кровотечения и снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов при обследовании

Редко

- нейтропения, в том числе тяжёлая нейтропения
- вертиго
- ретроперитонеальное кровотечение

Очень редко

- тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
- сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции
- галлюцинации, спутанность сознания
- нарушения вкусовых ощущений
- тяжёлое кровотечение из операционной раны, васкулит, гипотензия
- кровотечения дыхательного тракта (кровохаркание, лёгочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит
- желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом, панкреатит, колит (в т.ч. язвенный и лимфоцитарный колит), стоматит
- острая печёночная недостаточность, гепатит, патологические показатели функционального теста печени
- буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенс-Джонсона, многоформная эритема), ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай
- скелетно-мышечное кровотечение (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия
- гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови
- лихорадка

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов лекарственного препарата
- тяжёлая печеночная недостаточность
- острое патологическое кровотечение, в том числе, кровотечение при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, язвах пищевода или внутричерепное кровоизлияние
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет (клинические результаты по эффективности и безопасности не проведены)

Лекарственные взаимодействия

Оральные антикоагулянты: одновременное применение КЛОВИКСа с оральными антикоагулянтами не рекомендовано, так как это может усилить кровотечение.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa: КЛОВИКС следует применять с осторожностью в случае больных, которые могут быть подвержены повышенному риску кровотечения, связанному с травмой, хирургическими или

другими патологическими состояниями, и получают ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Ацетилсалициловая кислота (АСК): АСК не изменяет обусловленное КЛОВИКСом подавление агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, зато клопидогрел усиливает воздействие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Тем не менее, одновременный приём АСК по 500 мг дважды в сутки в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызванного приёмом КЛОВИКСа. Между КЛОВИКСом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, оно ведёт к повышению риска кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов следует проводить с осторожностью. Несмотря на это, КЛОВИКС и АСК назначали совместно в течение до одного года.

Гепарин: КЛОВИКС не требовал изменений дозы гепарина и не влиял на эффект гепарина, оказываемый на свёртывание крови. Одновременное применение гепарина не влияло на подавление агрегации тромбоцитов, вызванное КЛОВИКСом. Между КЛОВИКСом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, оно ведёт к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства: частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась при применении тромболитических средств и гепарина совместно с АСК.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): совместное применение КЛОВИКСа и напроксена увеличило скрытые кровопотери из желудочно-кишечного тракта. Однако, из-за отсутствия клинических исследований взаимодействий с другими НПВС, в настоящее время не ясно, характерен ли для всех НПВС повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений. Таким образом, назначение НПВС, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, и клопидогреля требует осторожности.

Омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин и хлорамфеникол: совместное применение с КЛОВИКСом приводит к снижению лекарственных концентраций активного метаболита КЛОВИКСа и уменьшению его клинической эффективности в связи с подавлением фермент CYP2C19, с помощью которого КЛОВИКС метаболизируется до своего активного метаболита. Следует отказаться от одновременного применения КЛОВИКСа с данными препаратами.

Ингибиторы протонной помпы: возможно взаимодействие между КЛОВИКСом и всеми членами этого класса, несмотря на факт различия в подавлении CYP2C19 внутри класса ингибиторов протонной помпы. Следовательно, следует избегать одновременного применения ингибиторов протонной помпы, если это не абсолютно необходимо. Доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как

блокаторы H_2 и антациды влияют на антитромбоцитарную активность КЛОВИКСа, нет.

Атенолол, нифедипин или оба препарата одновременно: клинически значимого фармакодинамического взаимодействия с КЛОВИКСом не наблюдалось.

Фенобарбитал, циметидин и эстрогены: совместное применение не оказало существенного влияния на фармакодинамическую активность КЛОВИКСа.

Дигоксин, теофиллин: одновременное применение КЛОВИКСа не влияло на фармакокинетику этих препаратов.

Антацидные средства: не изменили степень абсорбции КЛОВИКСа.

Фенитоин, толбутамид и НПВС, которые метаболизируются с помощью цитохрома $P_{450}2C9$: комбинированный прием с КЛОВИКСом может привести к повышению плазменных уровней указанных лекарственных средств, так как метаболит клопидогреля, карбоновая кислота, может подавлять активность цитохрома $P_{450}2C9$. Однако фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с КЛОВИКСом.

Мочегонные, β -блокаторы, ингибиторы АПЭ, антагонисты кальция, препараты, холестерин-понижающие средства, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (в том числе инсулин), противосудорожные средства и антагонисты $GP_{IIb}/IIIa$: комбинированный прием с КЛОВИКСом не вызывает существенных в клиническом отношении нежелательных взаимодействий.

Особые указания

В связи с риском кровотечения и гематологических нежелательных эффектов, в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, указывающих на кровотечение, необходимо незамедлительно определить число клеток крови и/или провести другие соответствующие анализы. Также как и другие антитромбоцитарные препараты, КЛОВИКС следует применять с осторожностью в случае больных, подверженных повышенному риску кровотечения, связанному с травмой, хирургическими или другими патологическими состояниями, а также в случае больных, находящихся на лечении АСК, гепарином, ингибиторами гликопротеина $Pb/IIIa$ или нестероидными противовоспалительными средствами, в том числе ингибиторами ЦОГ-2. Необходимо тщательно контролировать наличие у больных признаков кровотечения, включая скрытое кровотечение, особенно, в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургического вмешательства.

Если больному предстоит elective хирургическое вмешательство, и противотромботический эффект временно нежелателен, за 7 дней до операции приём клопидогреля следует прекратить. Перед любой операцией и приёмом любого нового лекарственного препарата больные должны предупредить врачей и дантистов о том, что принимают КЛОВИКС. КЛОВИКС продлевает время кровотечения и должен применяться с осторожностью в случае больных

с патологическими изменениями, предрасполагающими к кровотечению (особенно, желудочно-кишечному и внутриглазному).

Больных следует предупреждать о том, что при приёме КЛОВИКСа (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что им следует сообщить своему лечащему врачу, если у них возникнет необычное (по локализации или продолжительности) кровотечение.

Очень редко, после применения КЛОВИКС, а иногда после непродолжительной экспозиции, отмечались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающихся неврологическими изменениями, дисфункцией почек или лихорадкой. ТТП является потенциально смертельным состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

Ввиду отсутствия данных, КЛОВИКС нельзя рекомендовать в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

КЛОВИКС содержит лактозу. Больным с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, с дефицитом лактазы Лаппа и синдромом малабсорбции глюкозы и галактозы, этот препарат принимать нельзя.

Этот препарат содержит гидрогенизированное касторовое масло, которое может вызывать расстройство желудка и понос.

Беременность и период лактации

Ввиду отсутствия клинических данных об экспозиции во время беременности, желательна - в качестве меры предосторожности - не применять КЛОВИКС во время беременности.

Неизвестно, проникает ли лекарственное средство в грудное молоко человека. В качестве меры предосторожности, во время лечения КЛОВИКСОМ грудное вскармливание продолжать нельзя.

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

Учитывая побочные действия лекарственного средства, следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и работой с машинным оборудованием.

Передозировка

Симптомы - удлинение времени кровотечения с последующими осложнениями кровотечения. В случае кровотечения может потребоваться соответствующее лечение.

Лечение: антидот фармакологической активности клопидогреля не найден. Если необходима быстрая коррекция удлинённого времени кровотечения, трансфузия тромбоцитов может остановить эффекты КЛОВИКСа.

Форма выпуска и упаковка

По 14 (для дозировки 75 мг) или 7 (для дозировки 300 мг) таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной.

По 1 или 2 (для дозировки 75 мг) или 2 или 4 (для дозировки 300 мг) контурной упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

Условия хранения

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

Срок хранения

3 года

Не применять после истечения срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан,
г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.
Номер телефона: (+7 727) 399-50-50
Номер факса: (+7 727) 399-60-60
Адрес электронной почты nobel@nobel.kz