ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению
Листаб® 75

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Листаб® 75
Международное непатентованное название: Клопидогрел
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве активного вещества клопидогрела гидросульфат 98 мг эквивалентно клопидогрелу 75 мг.
Вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид, тальк, стеариновая кислота.
Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, макрогол-6000, титана диоксид (Е171), тальк, краситель железа оксид красный (Е172), диметикон, вода очищенная*.
* - не содержится в готовом препарате

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, бледно-розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC04

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Антиагрегантное средство, специфический и активный ингибитор агрегации тромбоцитов. Клопидогрел избирательно подавляет связывание аденозин-дифосфата (АДФ) с тромбоцитарным гликопротеином (GP) IIb/IIIa, выполняющим роль рецептора, способного (в активированном состоянии) образовывать комплементарные связи с белками и факторами, участвующими в агрегации тромбоцитов. Клопидогрел необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцита, лишая их восприимчивости к стимуляции АДФ на протяжении всего жизненного цикла (7-10 дней). Клопидогрел также подавляет агрегацию, вызванную другими индукторами, предотвращая их активацию освобожденным АДФ, при этом, он не влияет на активность фосфодиэстеразы. Снижение интенсивности агрегации тромбоцитов наблюдается уже через 2 часа после однократного приема клопидогрела в дозе 400 мг. Антиагрегантный эффект постепенно усиливается, достигая максимума на 3-7-е сутки постоянного приема препарата, при этом уровень подавления агрегации составляет 40-60% (при суточной дозе 75 мг). После отмены препарата, показатели агрегации и времени кровотечения восстанавливаются со скоростью, соответствующей скорости поступления в кровоток новых тромбоцитов (примерно в течение 5 дней).
Клопидогрел обладает высокой антитромботической активностью, препятствует развитию атеротромбоза сосудов, имеющих атеросклеротические поражения, независимо от

локализации сосудистого процесса (цереброваскулярные, кардиоваскулярные или периферические поражения).

Фармакокинетика

Клопидогрел быстро всасывается после повторного перорального приема препарата в дозе 75 мг. Концентрация в плазме крови низкая и через 2 часа после приема не достигает предела измерения (0,025 мкг/л). Клопидогрел является пролекарством, он приобретает антиагрегантные свойства благодаря трансформации в печени в активное тиольное производное, которое быстро и необратимо связывается с тромбоцитарными рецепторами, подавляя таким образом агрегацию тромбоцитов. Этот метаболит в плазме не обнаруживается. Основной метаболит, циркулирующий в крови - карбоксильное производное клопидогрела, не влияет на агрегацию тромбоцитов. Его пиковые концентрации в плазме достигаются примерно через 1 час после приема внутрь, максимальная концентрация в плазме крови - около 3 мг/л, а период полувыведения составляет около 8 часов. Кинетика основного метаболита имеет линейный характер в пределах доз препарата от 50 до 150 мг. Клопидогрел и его основной метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (98% и 94% соответственно).

Пища существенно не влияет на биодоступность препарата. Около 50% препарата выводится почками, 46% - с калом (в течение 5 суток после приема). Как в плазме, так и в моче обнаруживается глюкуронидное производное основного неактивного метаболита клопидогрела.

Концентрация основного метаболита в плазме после приема 75 мг/сутки ниже у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек (клиренс креатинина 5-15 мл/мин) по сравнению с больными с заболеваниями почек средней тяжести (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин) и здоровыми лицами.

Показания к применению

Профилактика ишемических нарушений (инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, внезапной сосудистой смерти) у больных с атеросклерозом, в том числе:

- после перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта;
- на фоне диагностированных заболеваний периферических артерий;
- при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без формирования патологического зубца Q), в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Противопоказания

Гиперчувствительность к какому либо компоненту препарата, тяжелая печеночная недостаточность, острое кровотечение (например, при пептической язве или внутричерепном кровоизлиянии), беременность, период лактации, возраст до 18 лет (безопасность применения не установлена).

С осторожностью

Клопидогрел, как и другие антиагрегантные препараты, следует применять с осторожностью у больных при:

- заболеваниях печени и почек (умеренная печеночная и/или почечная недостаточность);
- патологических состояниях, повышающих риск развития кровотечения, в том числе при травмах и операциях;
- одновременном приеме ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных средств (включая ингибиторы циклооксигеназы 2), гепарина и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.

Применение при беременности и кормлении грудью

В опытах на животных показано, что клопидогрел и его метаболиты проникают в грудное молоко, не влияют на фертильность и не оказывают токсического действия на плод. Однако, ввиду отсутствия достаточных данных о безопасности, не рекомендуется применять препарат у беременных и кормящих женщин.

Способ применения и дозы

Взрослые и пожилые люди

Дозировка препарата зависит от медицинских критериев и состояния больного. Обычно рекомендуемая доза составляет 75 мг (1 таблетка) внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Лечение следует начинать в сроки от нескольких дней до 35 дней у больных после инфаркта миокарда (Q-образующего) и от 7 дней до 6 месяцев - у больных после ишемического инсульта.

У больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) лечение клопидогрелем должно быть начато однократной дозой 300 мг, а затем продолжено дозой 75 мг в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

Побочное действие

При приеме терапевтических доз, препарат, как правило, хорошо переносится.

Основные побочные эффекты клопидогрела следующие:

Гемостаз: желудочно-кишечные кровотечения, гематомы, гематурия, кровоизлияния в конъюнктиву. Крайне редко отмечались внутричерепное кровоизлияние, гемартроз, кровохарканье, гематурия, ретроперитонеальные, внутриглазные или легочные кровоизлияния/кровотечения.

Со стороны системы кроветворения: при клинических исследованиях крайне редко отмечалась выраженная нейтропения, анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения.

Со стороны системы органов пищеварения: иногда могут отмечаться боли в животе, диспепсия (запор, диарея, тошнота), гастрит, в редких случаях - рвота, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, очень редко - колит, панкреатит.

Со стороны печени: очень редко - гепатит, стеатоз.

Почки и мочевыводящие система: очень редко - гломерулонефрит, цистит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в редких случаях могут наблюдаться отеки, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.

Дерматологические реакции: кожные сыпь и зуд. Очень редко отмечались появление крапивницы, экземы, эритематозной сыпи, буллезной сыпи, макулопапуллезной сыпи.

Аллергические реакции: очень редко - ангионевротический отек, анафилактоидные реакции.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко - артралгии, артриты.

Со стороны дыхательной системы: очень редко - бронхоспазм.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: в редких случаях возможны головная боль, головокружение, невралгия, вертиго, гиперестезия, парестезия.

Лабораторные анализы: очень редко - изменение активности печеночных трансаминаз, повышение креатинина крови.

Прочие: очень редко - васкулит, повышение температуры тела.

Передозировка

При однократном приеме внутрь дозы 1050 мг клопидогрела (14 таблеток по 75 мг) не было отмечено никаких нежелательных явлений и необходимости в применении специальных терапевтических мер.

При однократном приеме внутрь дозы 600 мг клопидогрела (8 таблеток по 75 мг) здоровыми добровольцами, побочные явления не отмечены. Увеличение времени кровотечения

соответствовало величине, зарегистрированной после приема терапевтической дозы (75 мг/сутки).
При необходимости быстрой коррекции увеличенного времени кровотечения рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.
Специфический антидот не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Ацетилсалициловая кислота не меняет существенно действие клопидогрела на тромбоциты. Клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Вопрос совместного применения этих препаратов должен быть всесторонне оценен.
Совместное применение клопидогрела с варфарином не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения.
Назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с клопидогрелом требует осторожности.
При одновременном применении с гепарином, по данным клинического испытания, проведенного на здоровых добровольцах, клопидогрел не изменяет ни общей потребности в гепарине, ни действия гепарина на свертывание крови. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Однако безопасность такой комбинации до настоящего времени не установлена, и одновременное применение этих препаратов требует осторожности.
Безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.
Назначение нестероидных противовоспалительных средств совместно с клопидогрелом требует осторожности.
Ингибируя активность одного из ферментов цитохрома CYP2C9 повышает концентрацию лекарственных средств, метаболизирующихся посредством данного фермента (фенитоин, толбутамид).
Не отмечено клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином, фенобарбиталом, циметидином, эстрогенами, дигоксином, теофиллином, антацидными средствами.

Особые указания
Препарат удлиняет время, необходимое для остановки кровотечения. Это следует учитывать для больных, которым предстоит операция (в том числе, в стоматологии).
В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции.
Больных следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения препарата кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения. Больные должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства или если врач назначает новое для больного лекарственное средство.
С осторожностью назначают больным с тяжелыми нарушениями функций печени из-за риска развития геморрагического диатеза, а также больным, получающим препараты, которые могут индуцировать кровотечения (гепарин, непрямые антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные средства).
Из-за недостаточного объема данных по применению клопидогрела у больных с острым Q-образующим инфарктом миокарда лечение клопидогрелом не следует начинать в течение нескольких первых дней после инфаркта.

Из-за недостаточного объема данных не следует назначать клопидогрел в остром периоде ишемического инсульта (первые 7 дней).
В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов), регулярно исследовать функциональную активность печени.
Влияние на способность к управлению автотранспортом и механизмами.
Признаков влияния клопидогрела на интеллектуальные и психомоторные функции, способности к управлению автотранспортом и механизмами не выявлено.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.
По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку. По 1, 2, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.
По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Срок годности
2 года. Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

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

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
«Реплекфарм» АО, Республика Македония, ул. Козле, д. 188, 1000 Скопье-ЗАО «ФармФирма «Сотекс», 115533, г. Москва, проспект Андропова, д. 22

Претензии потребителей направлять по адресу производства ЗАО "ФармФирма "Сотекс":
141345, Московская обл., Сергиево-Посадский р-н,
д. Сватково, п/о Сватково
Тел./факс: (495) 956-29-30

Владелец Регистрационного удостоверения ЗАО "ФармФирма "Сотекс"
Юридический адрес: 115533, г. Москва, проспект Андропова, д.22

И.о. директора ИДКЭЛ Васильев А.Н.

Представитель фирмы Мосейчук Е.В.