МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Таргетек®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000777-06 0616
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-000777

Торговое название препарата: Таргетек®

Международное непатентованное название: Клопидогрел

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество:

Клопидогрела бисульфат 97,875 мг,

эквивалентный клопидогрелу 75 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 94,425 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 26,20 мг, гипролоза L - 22,50 мг, макрогол 6000 – 3,00 мг, касторовое масло гидрогенизированное – 6,00 мг.

Пленочная оболочка: опадрай розовый 03B54564 - 6,50 мг (гипромеллоза 6 cP (HPMC 2910) - 62,5%, титана диоксид - 31,02%, макрогол 400 - 6,25%, краситель железа оксид красный - 0,23%).

Описание: Таблетки от светло-розового до розового цвета, двояковыпуклые, круглые, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «C4» на одной стороне и гладкие с другой. Вид таблетки на изломе: гомогенная прессованная масса от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC04.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Клопидогрел (а точнее его активный метаболит) необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами (рецепторами аденозиндифосфата) и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, за счет того, что блокирует активацию

тромбоцитов высвобождаемым АДФ. В связи с необратимостью связи клопидогрела с АДФ-рецепторами тромбоцитов, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни, а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

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

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.

Фармакокинетика

Всасывание

При однократном и повторном приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается. Средние значение максимальной концентрации (Cmax) 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 препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела в мочу его абсорбция составляет примерно 50 %.

Распределение

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

Метаболизм

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый осуществляемый с помощью эстераз, приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов), а второй путь осуществляется с помощью изоферментов цитохрома Р450. Первоначально клопидогрел метаболизируется до 2-оксо- клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. In vitro этот активный метаболит

образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в in vitro исследованиях, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, их агрегацию тромбоцитов.

Максимальная концентрация активного метаболита клопидогрела (Cmax) после однократного приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает таковую после 4-х дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. Cmax достигается в течение приблизительно 30-60 мин.

Выведение

В течение 120 ч после приёма внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50 % радиоактивности выделяется через почки с мочой и приблизительно 46 % радиоактивности выводится через кишечник с каловыми массами. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг период полувыведения (T1/2) клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела (T1/2) его основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются, как активный метаболит, так и промежуточный метаболит - 2- оксо-клопидогрел. 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%. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19.

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 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 CYP2C 19-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-TIMI 28, TRITON-TIMI 38 и ACTIVE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях.

В исследовании TRITON-TIMI 38 и 3- х 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 сердечнососудистых 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 (клиренс креатинина 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 в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

После ежедневного в течение 10 дней приёма 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

Профилактика тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий.

В комбинации с АСК (ацетилсалициловой кислотой) для профилактики тромботических осложнений при остром коронарном синдроме: с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при возможности проведения тромболитической терапии; без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q), в т.ч. у пациентов, подвергающихся стентированию.

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, у пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмии), при наличии как минимум одного фактора риска развития сосудистых осложнений, при отсутствии возможности принимать непрямые антикоагулянты и низком риске развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к клопидогрелу или любому из компонентов препарата
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Острое кровотечение (в т.ч. кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние)
- Беременность и период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены)
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции

С осторожностью

- Умеренная печеночная недостаточность с нарушением свертываемости крови и повышением риска кровотечений (ограниченный клинический опыт применения)

- Заболевания с риском развития кровотечения (желудочно-кишечных, внутриглазных)
- Почечная недостаточность (ограниченный клинический опыт применения)
- Травмы и хирургические вмешательства
- Одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в связи с их способностью вызывать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, увеличивая риск развития кровотечения.
- Одновременное применение с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина в связи с повышенным риском кровотечения
- Одновременное применение варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa
- Низкая активность изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах приводит к образованию меньшего количества активного метаболита клопидогрела и ослаблению его антиагрегантного действия. В связи с этим при применении 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.
- Аллергические реакции на тиенопиридины в анамнезе (например, на тиклопидин, прасугрел) в связи с возможностью перекрестной аллергии.
- Недавно перенесенное преходящее нарушение мозгового кровообращения или ишемический инсульт.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания:

Беременность

Исследования на животных не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Так как 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. Так как многие лекарственные средства могут экскретироваться в грудное молоко и оказывать неблагоприятное воздействие на грудного ребенка, то лечащий врач, исходя из важности приема препарата для матери, должен рекомендовать ей или прекратить прием препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые и лица пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий

Препарат принимается по 75 мг один раз в сутки.

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

Лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг один раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз ацетилсалициловой кислоты 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 прием препарата до 12 месяцев, а максимальный благоприятный эффект наблюдался к третьему месяцу лечения.

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

Клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов, и продолжают в течение, по крайней мере, четырех недель. Эффективность применения комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты при этом показании свыше 4-х недель не изучалась.

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)

Клопидогрел следует принимать один раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать прием ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг/сутки).

Пропуск приема очередной дозы

Если прошло менее 12 часов после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем следующие дозы 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 обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг - нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. раздел «Фармакокинетика»). Однако, в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

Лица 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 для лиц пожилого возраста.

Дети

Отсутствует опыт применения препарата у детей.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина 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 в дозе 75 мг в сутки. Кроме этого, у всех пациентов была хорошая переносимость препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

После ежедневного в течение 10 дней приёма клопидогрела в суточной дозе 75 мг у больных с тяжелым поражением 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 (см. раздел «Фармакогенетика»). Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события.

Пациенты женского и мужского пола

В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении 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 у женщин.

Побочное действие

Данные, полученные в клинических исследованиях

Безопасность клопидогрела была изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе более чем у 12000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг/сутки, 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 тяжёлых 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 том числе 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 желудочно-кишечный тракт 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 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: 4,9%).

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 желудочно-кишечного тракта (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, тяжёлая 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 приёме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении.

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.

Частота возникновения тяжёлой тромбоцитопении (< 80-107л) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел и 0,1 % у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов <30-10%.

В исследованиях CURE и CLARITY 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.

Для оценки частоты развития нежелательных реакций использовалась следующая классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая единичные случаи).

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, головокружение, парестезия.

Редко: вертиго.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диспепсия, абдоминальные боли, диарея.

Нечасто: тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: сыпь, зуд.

Нарушения 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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из 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.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрёстные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения психики

Частота неизвестна: спутанность сознания, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: нарушения вкусового восприятия.

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна: васкулит, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частота неизвестна: колит (в том числе язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: макулёзно-папулёзная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллёзный 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)

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна: артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: гломерулонефрит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Частота неизвестна: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частота неизвестна: лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови, экзема, плоский лишай.

Передозировка

При разовом пероральном применении 600 мг клопидогрела здоровым лицам побочные эффекты отмечены не были. Время кровотечения было удлинено в 1,7 раза, что соответствует величине, зарегистрированной после приема терапевтической дозы (75 мг в сутки).

Симптомы: удлинение времени кровотечения, геморрагические осложнения.

Лечение: остановка кровотечения, переливание тромбоцитарной массы.

Специфический антидот отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Варфарин

Хотя прием клопидогрела 75 мг/сут не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО (международного нормализованного отношения), у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в связи с его дополнительным независимым влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме 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 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 по 500 мг 2 раза в сутки в течение одного дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрелом. 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 1 года.

Гепарин

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых лиц, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло

антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение клопидогрела и гепарина требует осторожности.

Тромболитики

Безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепарина была изучена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична таковой, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

НПВП

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное 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 применение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью.

Селективные ингибиторы захвата серотонина (СИОЗС)

Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.

Другие лекарственные взаимодействия

С сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, использование лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент может привести к уменьшению образования активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19. Сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол.

Следует избегать одновременного применения ингибиторов протонной помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента сильных или

умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола). Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол и лантопразол.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:

- при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или обоими этими средствами, принимаемыми одновременно, лекарственного взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакокинетику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина и не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;
- антацидные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом. Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C19 семейства цитохрома Р450;
- ингибиторы АПФ, мочегонные, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т. ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы IIb/IIIa рецепторов: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Особые указания

В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции. Пациентов следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения препарата кровотечения требует большего времени, они должны сообщить врачу о каждом случае необычного кровотечения. Пациенты должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства (включая стоматологическое) или если врач назначает новое для пациента ЛС (лекарственное средство).

В связи с риском развития кровотечения и нежелательных эффектов со стороны крови в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения следует срочно сделать общий клинический анализ крови,

определить АЧТВ, количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных). Препараты, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (такие как ацетилсалициловая кислота, НПВП) у пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять с осторожностью.

При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза. В течение курса лечения необходимо контролировать функциональное состояние печени.

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 её применения.

Не рекомендуется назначать пациентам с ишемическим инсультом давностью менее 7 дней.

Сообщалось о наличии перекрестных аллергических (сыпь, ангионевротический отек) и/или гематологических (тромбоцитопения, нейтропения) реакциях между тиенопиридинами. Необходимо собирать анамнез у пациентов на предмет имевшихся ранее аллергических и/или аллергологических реакциях на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин). 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.

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

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при применении клопидогрела. При подтвержденном ихолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), сопровождающемся или не сопровождающемся кровотечением, 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 коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеющиеся тесты для определения генотипа CYP2C19 могут быть использованы при выборе терапевтической стратегии. У пациентов с низкой активностью CYP2C19 рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела.

Так как таблетки Таргетек® содержат как вспомогательное вещество гидрогенизированное касторовое масло, они могут вызвать диспепсию и диарею.

Очень редко на фоне приема клопидогрела развивалась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, иногда после краткосрочного применения. Состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, ассоциированной с неврологическими нарушениями, поражением почек и лихорадкой. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – потенциально жизнеугрожающее состояние, требующее немедленного лечения, включая плазмаферез.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

Таргетек® не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или работы с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.

7 таблеток в блистер из алюминиевой фольги, ПВХ пленки и полиамида, 2 или 4 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги, ПВХ пленки и полиамида.

1, 2 или 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения:

В сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска:

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Sun House, Plot № 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra, India.

Производитель:

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Вилладж Гангувала, Паонта Сахиб, Дистрикт Сирмур–173025, Химачал Прадеш, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Village Ganguwala, Paonta Sahib, District Sirmour–173025, Himachal Pradesh, India

Претензии потребителей направлять в представительство компании

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд. по адресу:

129223, г. Москва, пр. Мира, дом. 119, стр. 537/2.

Тел.: (495)234-56-11/15,

факс: (495)234-56-19.

Руководитель отдела регистрации ЛС Л.С. Туниева

"Сан Фармасьютикл Индастриз Лимитед" Индия
"Sun Pharmaceutical Industries Limited" India
МОСКВА

Исполнитель
Медицинский советник А.В. Оберемков