ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЭГИТРОМБ

Регистрационный номер: _____
Торговое название препарата: Эгитромб
Международное непатентованное название: клопидогрел
Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой
Состав: в каждой таблетке содержится 97,86 мг активного вещества клопидогрела гидросульфата (в пересчете на клопидогрел - 75 мг). Вспомогательные вещества: целлюлоза кремниевая микрокристаллическая (целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный), гипролоза (с низкой степенью замещения (L-HPC B1)), касторовое масло гидрогенизированное, опадрай белый Y-I-7000 (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400).
Описание: Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Е 181» на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство
КОД АТХ: B01AC04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика:
Антиагрегантное средство; специфический и активный ингибитор агрегации тромбоцитов; оказывает коронародилатирующее действие. Избирательно уменьшает связывание аденозина дифосфата (АДФ) с рецепторами на тромбоцитах и активацию рецепторов GPI Ib/IIIa под действием АДФ, ослабляя т.о. агрегацию тромбоцитов.
Уменьшает агрегацию тромбоцитов, вызванную др. агонистами, предотвращая их активацию освобожденным АДФ, не влияет на активность ФДЭ. Необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (около 7 дней).
Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 ч после приема (40% ингибирование) начальной дозы 400 мг. Максимальный эффект (60% подавление агрегации) развивается через 4-7 дней постоянного приема в дозе 50-100 мг/сут. Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7-10 дней).
При наличии атеросклеротического поражения сосуда препятствует развитию атеротромбоза независимо от локализации сосудистого процесса (цереброваскулярные, кардиоваскулярные или периферические поражения).

Фармакокинетика:
Клопидогрел быстро всасывается после неоднократного приема по 75 мг в день. Биодоступность – высокая.Однако концентрация исходного вещества в плазме низкая и уже через 2 часа не не достигает предела измерения (0.025 мкг/л). Связь с белками плазмы - 98-94%.
Метаболизируется в печени. Основной метаболит - неактивное производное карбоксиловой кислоты, TCmax которого после повторных пероральных доз 75 мг достигается через 1 ч (Cmax - около 3 мг/л).
Выводится почками - 50% и через кишечник с каловыми массами - 46% (в течение 120 ч после введения).
T1/2 основного метаболита после разового и повторного приема - 8 ч.
Концентрации выделяемых почками метаболитов - 50%.
Концентрация основного метаболита в плазме после приема 75 мг/сут ниже у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек (КК 5-15 мл/мин) по сравнению с больными с заболеваниями почек средней тяжести (КК от 30 до 60 мл/мин) и здоровыми лицами.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика ишемических нарушений (инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, внезапной сосудистой смерти) у больных атеросклерозом (в т.ч. после перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта или на фоне диагностированных заболеваний периферических артерий, а также острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST - нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без формирования зубца Q - в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и острого инфаркта миокарда с подъемом интервала ST в сочетании с АСК у пациентов, получающих консервативное лечение и подходящих для тромболитической терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность активному или любому вспомогательному компоненту препарата.
Тяжелая печеночная недостаточность
Активное патологическое кровотечение (пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние)
Беременность и период лактации (смотри раздел «Беременность и период лактации»)
Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказаны).

С осторожностью : умеренная печеночная недостаточность, ХПН, патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. травма, операции), одновременный прием АСК, НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2), гепарина и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa

Беременность и период лактации

Из-за отсутствия клинических данных применения препарата у беременных не следует назначать клопидогрел во время беременности.
Сведений о выделении в грудное молоко у человека – нет, поэтому применение препарата в период лактации противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослым и пожилым пациентам клопидогрел следует принимать внутрь по 75 мг один раз в день независимо от приема пищи.
Лечение следует начинать в сроки от нескольких дней до 35 дней у больных после инфаркта миокарда и от 7 дней до 6 месяцев - у больных после ишемического инсульта.
При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) прием клопидогрела следует начинать с однократной ударной дозы 300 мг, а затем продолжать прием по 75 мг один раз в день в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК 75 - 325 мг в день). Поскольку более высокие дозы АСК связаны с повышенным риском кровотечения, рекомендуется назначать ее в дозах не выше 100 мг. Данные клинических испытаний свидетельствуют о возможности применения препарата до 12 месяцев, а максимальное клиническое преимущество отмечается через 3 месяца.
Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: Клопидогрел следует принимать по 75 мг один раз в день; лечение следует начать с ударной дозы и сочетать с приемом АСК и тромболитиков или без тромболитиков. Пациентам старше 75 лет курс клопидогрела следует назначать без первоначальной ударной дозы. Комбинированная терапия должна начитаться как можно раньше после развития симптомов и продолжаться не менее четырех недель.
Опыт применения у детей отсутствует.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Кровотечение - наиболее частая реакция, чаще всего она встречается на протяжении первого месяца приема препарата. Случаи сильного кровотечения зарегистрированы у пациентов,

принимающих клопидогрел одновременно с ацетилсалициловой кислотой или клопидогрел с ацетилсалициловой кислотой и гепарином (см. раздел "Особые указания").
Частота побочных эффектов определена согласно следующим определениям: частые (>1/100 - < 1/10), нечастые (>1/1 000 - < 1/100) и редкие (>1/10 000 - < 1/1000). "Очень редкие" соответствует <1/10 000. В пределах каждого класса частот нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения степени тяжести.
Со стороны центральной нервной системы: нечастые: головная боль, головокружение и парестезия; редкие: системное головокружение; очень редко: спутанность сознания, галлюцинации, расстройства вкусовых ощущений.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: частые: желудочно-кишечные кровотечения , диарея, боль в животе, диспепсия; нечастые: геморрагический инсульт, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, тошнота, рвота, запор, вздутие кишечника; очень редко: панкреатит, колит (в том числе язвенный или лимфоцитарный колит), стоматит, острая печеночная недостаточность, гепатит.
Со стороны сердечно-сосудистой системы и системы кроветворения: нечастые: увеличение времени кровотечения и снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения), лейкопения, нейтропения и эозинофилия; очень редко: васкулит, гипотензия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (1/200 000 пациентов, принимающих препарат) (см. раздел "Особые указания"), тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов ≤30 $x10^9$/л), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия/панцитопения, анемия.
Со стороны кожных покровов: нечастые: аллергические реакции (кожная сыпь), кожный зуд; очень редко: ангионевротический отек, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), эритематозная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай.
Со стороны органов дыхания: очень редко: бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.
Прочее: очень редко: артралгия, артрит, миалгия, анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь, повышение температуры, нарушения функциональных проб печени, повышение уровня креатинина крови, гломерулонефрит.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка клопидогрела может удлинить время кровотечения и привести к осложнениям, связанным с кровотечением. При обнаружении кровотечения следует назначить соответствующее лечение.
Не обнаружено антидотов фармакологической активности клопидогрела. При необходимости быстрого сокращения удлиненного времени кровотечения переливание тромбоцитов может устранить эффекты клопидогрела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Усиливает антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты, гепарина, тромболитиков, непрямых антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВП), повышает риск развития кровотечений из ЖКТ, поэтому одновременное применение этих средств требует осторожности.
Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут иметь риск усиленного кровотечения при травме или хирургическом вмешательстве в случае одновременного приема ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.
Одновременное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется, так как оно может усилить кровотечение (см. так же раздел "Особые указания").
Не обнаружено клинически значимых фармакодинамических взаимодействий в случаях одновременного применения клопидогрела с атенололом, нифедипином или сочетанием атенолола с нифедипином. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогрела существенно не изменялась при одновременном применении фенобарбитала, циметидина или эстрогенов.

Фармакокинетика дигоксина или теофиллина не изменялась при одновременном введении клопидогрела. Антацидные препараты не влияют на всасывание клопидогрела.
Исследование печеночных микросом человека показало, что метаболит клопидогрела, относящийся к карбоновым кислотам, может подавлять активность цитохрома P_{450} 2C9. Это может повысить уровни в плазме крови таких препаратов, как фенитоин, толбутамид и НПВС, которые метаболизируются цитохромом P_{450} 2C9. Фенитоин и толбутамид можно безопасно применять совместно с клопидогрелом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (АЧТВ, число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени.
Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов, с риском усиленного кровотечения при травме, хирургическом вмешательстве, у пациентов, имеющих повреждения, склонные к кровотечению (особенно желудочно-кишечные и внутриглазные), а также у пациентов, получающих АСК, нестероидные противовоспалительные средства (в том числе ингибиторы ЦОГ-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. За пациентами необходимо тщательно наблюдать для выявления любых признаков кровотечения, в том числе скрытого, особенно на протяжении первых недель применения препарата и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургических операций. Одновременное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется, так как оно может усилить кровотечение.
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 клопидогрела (в сочетании с АСК или без нее) 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 и до приема любого нового препарата.
После приема клопидогрела тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) обнаруживалась очень редко, иногда после кратковременного применения. Это состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими признаками, нарушением функции почек или лихорадкой. ТТП - потенциально смертельное состояние, требующее немедленного лечения, в том числе с применением плазмафереза.
Из-за отсутствия данных клопидогрел нельзя рекомендовать при острых (менее 7 дней) ишемических инсультах.
Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушением функции почек ограничен, поэтому этим больным клопидогрел следует назначать с осторожностью.
При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза, опыт применения препарата у пациентов с умеренным нарушением функции печени, ограничен, поэтому этим пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью.
Способность управления транспортными средствами
Клопидогрел не влияет или незначительно влияет на способность управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Форма выпуска
Таблетки покрытые пленочной оболочкой 75 мг. 7 таблеток в блистер из комбинированной пленки «cold» (полиамид/ алюминиевая фольга / ПВХ) / алюминиевая фольга). По 4 блистера в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Срок хранения
3 года. Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек
Только по рецепту врача

Производитель
ОАО Фармацевтический завод ЭГИС
1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 ВЕНГРИЯ
Телефон: (36-1)265-5555, Факс: (36-1)265-5529
Представительство ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко д. 8, телефон: (495) 363-39-66

И.о. Директора ИДКЭЛС А.Н.Васильев

Представитель фирмы Е.В. Творогова