

Состав

действующее вещество: клопидогрел;

1 таблетка содержит клопидогреля гидросульфата в форме основания 75 мг;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), целлюлоза микрокристаллическая, макрогол 6000, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, масло касторовое гидрогенизированное, Opadry 32K14834, тип ИИ (лактоза, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), триацетин, железа оксид красный (Е172)) , воск карнаубский.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета с гравировкой «75» с одной стороны и «1171» с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы агрегации тромбоцитов, кроме гепарина. Код АТХ В01А С04.

Фармакодинамика

Клопидогрел селективно подавляет связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецептором на поверхности тромбоцита и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ и таким образом подавляет агрегацию тромбоцитов. Для образования активной ингибирования агрегации тромбоцитов необходима биотрансформация клопидогреля. Клопидогрел также подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную другими агонистами, путем блокирования повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. Клопидогрел необратимо модифицирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Таким образом, тромбоциты, вошедшие во взаимодействие с клопидогрелем, изменяются до конца их жизненного цикла. Нормальная функция тромбоцитов восстанавливается со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

С первого дня применения в повторных суточных дозах 75 мг оказывается существенное замедление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это действие прогрессивно усиливается и стабилизируется между 3 и 7 днями. При стабильном состоянии средний уровень угнетения агрегации под действием

суточной дозы 75 мг составляет от 40% до 60%. Агрегация тромбоцитов и продолжительность кровотечения возвращаются к исходному уровню в среднем через 5 дней после прекращения лечения.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь однократной и многократных доз 75 мг клопидогрел быстро всасывается. Средние максимальные концентрации в плазме крови неизмененного клопидогреля (около 2,2-2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг перорально) достигались примерно через 45 минут после применения дозы. Абсорбция составляет не менее 50%, как показывает экскреция метаболитов клопидогреля с мочой.

Распределение

Клопидогрел и основной (неактивный) метаболит, циркулирующий в крови, *in vitro* обратимо связываются с белками плазмы (98% и 94% соответственно). Эта связь остается ненасыщаемой *in vitro* в пределах широкого диапазона концентраций.

Метаболизм

Клопидогрел экстенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* существует два основных пути его метаболизма: один происходит с участием эстераз и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (которое составляет 85% от всех метаболитов, циркулирующих в плазме крови), а в другой вовлечены ферменты системы цитохрома P450. Сначала клопидогрел превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловое производное - активный метаболит. Этот активный метаболит образуется преимущественно с помощью фермента CYP2C19, с участием нескольких других ферментов системы CYP, таких как CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный метаболит клопидогреля (тиоловое производное), который был выделен *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, тем самым препятствуя агрегации тромбоцитов.

Выведение

Через 120 часов после получения внутренне меченого ¹⁴C-клопидогреля у человека примерно 50% метки выводилось с мочой и приблизительно 46% - с калом. После приема внутрь однократной дозы 75 мг период полувыведения клопидогреля составляет примерно 6 часов. Период полувыведения основного

(неактивного) метаболита, циркулирующего в крови, составляет 8 часов после однократного и многократного приема препарата.

Фармакогенетика

CYP2C19 участвует в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля и антитромбоцитарные эффекты, по данным измерения агрегации тромбоцитов *ex vivo*, различаются в зависимости от генотипа CYP2C19. Аллель CYP2C19 * 1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, тогда как аллели CYP2C19 * 2 и CYP2C19 * 3 соответствуют нефункционирующему метаболизму. Аллели CYP2C19 * 2 и CYP2C19 * 3 составляют большинство аллелей у пациентов европеоидной (85%) и монголоидной (99%) рас с пониженным метаболизмом. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или ослабленным метаболизмом, встречаются значительно реже. К ним относятся CYP2C19 * 4, * 5, * 6, * 7, и * 8. Пациент с пониженным метаболизмом имеет два нефункциональных аллели, как указано выше. Согласно опубликованным данным, генотипы CYP2C19, которые соответствуют пониженному метаболизму, встречаются у 2% представителей народов Кавказа, 4% пациентов негроидной расы и 14% пациентов китайской национальности. Сейчас существуют тесты, позволяющие определить генотип CYP2C19.

В перекрестном исследовании с участием 40 здоровых добровольцев, по 10 в каждой из четырех групп, соответствующие определенному типу метаболизму CYP2C19 (сверхбыстрый, интенсивный, промежуточный и сниженный), оценивали фармакокинетiku и антитромбоцитарные эффекты при применении дозы 300 мг с последующим приемом дозы 75 мг сутки, а также дозы 600 мг с последующим приемом дозы 150 мг в сутки. Каждый из этих видов лечения применяли в целом в течение 5 дней (до достижения стабильного состояния). Не было выявлено существенных различий в показателях концентрации активного метаболита в крови и средних показателях подавление агрегации тромбоцитов (ПАО) между лицами с сверхбыстрым, интенсивным и промежуточным метаболизмом. У лиц с пониженным метаболизмом концентрация активного метаболита в крови уменьшилось на 63-71% по сравнению с лицами с интенсивным метаболизмом. После применения режима дозирования 300 мг/75 мг антитромбоцитарные эффекты у лиц с пониженным метаболизмом были менее выраженными, при этом средний показатель ПАО (5 мкм АДФ) составил 24% (24 часа) и 37% (день 5) по сравнению с ПАО 39% (24 часа) и 58% (день 5) у лиц с интенсивным метаболизмом и 37% (24 часа) и 60% (день 5) у лиц с промежуточным метаболизмом. Когда лицам с пониженным метаболизмом применяли режим дозирования 600 мг/150 мг, концентрация активного

метаболита в крови была выше, чем при применении режима дозирования 300 мг/75 мг. Кроме того, показатели ПАО составляли 32% (24 часа) и 61% (день 5), которые были выше, чем у лиц с пониженным метаболизмом, получавших дозы 300 мг/75 мг, и подобными показателями, полученными в других группах, выделенных в зависимости от типа метаболизма CYP2C19, при применении режима дозирования 300 мг/75 мг. По результатам исследований клинических эффектов надлежащий режим дозирования для этой группы пациентов не был определен.

Аналогично результатам, приведенным выше, в мета-анализе 6 исследований с учетом показателей равновесного состояния 335 пациентов, получавших клопидогрел, было продемонстрировано, что концентрация активного метаболита в крови уменьшилась на 28% у лиц с промежуточным метаболизмом и на 72% у лиц с пониженным метаболизмом; ингибирование агрегации тромбоцитов (5 мкм АДФ) также уменьшилось, при этом разница в показателях ПАО составила 5,9% и 21,4% соответственно по сравнению с лицами с интенсивным метаболизмом.

Влияние генотипа CYP2C19 на клинические результаты у пациентов, получавших клопидогрел, в ходе проспективных рандомизированных контролируемых испытаний не изучался. Однако был проведен целый ряд ретроспективных анализов для оценки этого эффекта у пациентов, получавших клопидогрел, для которых существуют результаты генотипирования: CURE (n = 2721), CHARISMA (N = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477), и ACTIVE-A- (n = 601). Кроме того, существуют результаты нескольких опубликованных когортных исследований.

В ходе анализа TRITON-TIMI 38 и 3 когортных исследований (Collet, Sibbing, Giusti) комбинированная группа, состоящая из лиц с промежуточным и сниженным метаболизмом, имела значительно более высокую частоту возникновения сердечно-сосудистых событий (летальный исход, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стентов, чем лица с интенсивным метаболизмом.

В ходе анализа CHARISMA и одного когортного исследования (Simon) у лиц с пониженным метаболизмом наблюдалась повышенная частота возникновения событий по сравнению с лицами с интенсивным метаболизмом.

В анализах CURE, CLARITY, ACTIVE-A и в одном из когортных исследований (Trenk) частота возникновения сердечно-сосудистых событий достоверно не зависела от особенностей метаболизма.

Ни один из этих анализов не включал достаточного количества пациентов для того, чтобы можно было выявить разницу в клинических результатах у пациентов

с пониженным метаболизмом.

Особые категории пациентов

Фармакокинетику активного метаболита клопидогреля не исследовалась в следующих особых категориях пациентов.

Почечная недостаточность

После регулярного приема 75 мг клопидогреля в сутки пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-15 мл в минуту) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выраженным (25%) по сравнению с таким эффектом у здоровых добровольцев, а время кровотечения было продлено почти так же, как и у здоровых добровольцев, получавших 75 мг клопидогреля в сутки. Клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

Печеночная недостаточность

После регулярного приема 75 мг клопидогреля в сутки в течение 10 дней у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых добровольцев. Среднее увеличение времени кровотечения также было одинаковым в обеих группах.

Расовая принадлежность

Распространенность аллелей CYP2C19, которые вызывают промежуточную и слабую метаболическую активность CYP2C19, отличается в зависимости от расовой/этнической принадлежности (см. Раздел «Фармакогенетика»). Существуют ограниченные данные относительно пациентов монголоидной расы, которые позволяют оценить клиническое значение генотипирования этого CYP.

Доклинические данные по безопасности

Побочными эффектами, чаще всего наблюдались во время доклинических исследований на животных, были изменения со стороны печени. Они появлялись при введении доз, почти в 25 раз превышали терапевтическую дозу 75 мг клопидогреля в сутки у человека, и были следствием действия препарата на ферменты, участвующие в печеночном метаболизме. При применении в терапевтических дозах клопидогреля у человека никакого влияния на ферменты, участвующие в печеночном метаболизме, не наблюдалось.

При введении высоких доз клопидогреля животным наблюдалась плохая желудочная переносимость препарата (возникал гастрит, эрозивно поражения

желудка и/или рвота).

При введении клопидогреля мышам в течение 78 недель и крысам в течение 104 недель в дозах до 77 мг/кг в сутки (что почти в 25 раз превышали терапевтическую дозу 75 мг клопидогреля в сутки у человека) не получено никаких доказательств канцерогенного действия препарата.

Был проведен целый ряд исследований генотоксичности клопидогреля в условиях *in vitro* и *in vivo*, однако они не обнаружили ни одного генотоксического действия препарата.

Клопидогрел не влиял на репродуктивную функцию самцов и самок крыс, а также не оказывал тератогенного действия ни у крыс, ни у кроликов. При введении самкам крыс в период лактации клопидогрел приводил к незначительной задержке развития потомства. Специальные фармакокинетические исследования по радиоактивно меченым клопидогрелем доказали, что исходное вещество и его метаболиты проникают в грудное молоко. Следовательно, нельзя исключать как непосредственного влияния препарата на потомство (незначительная токсическое действие), так и опосредованного воздействия (вследствие ухудшения вкусовых качеств молока).

Показания

Профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:

- у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (начало лечения - через несколько дней, но не позднее чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения - через 7 дней, но не позднее чем через 6 месяцев после возникновения), или в которых диагностированы заболевания периферических артерий (поражение артерий и атеротромбозом сосудов нижних конечностей);
- у больных с острым коронарным синдромом:
 - с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе у пациентов, которым был установлен стент в ходе проведения чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
 - с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (у больных, получающих стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий. Клопидогрел в комбинации с АСК показан взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, имеющие как минимум один фактор риска возникновения сосудистых событий, которым противопоказано лечение антагонистами витамина К (АВК) и которые имеют низкий риск возникновения кровотечений, для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, в том числе инсульта (см. также раздел «Фармакологические свойства»).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Острое кровотечение (например, язва или внутричерепное кровоизлияние).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Лекарственные средства, связанные с повышенным риском возникновения кровотечений. Через потенциальный аддитивный эффект повышается риск возникновения кровотечений. Одновременное применение лекарственных средств, связанных с повышенным риском возникновения кровотечений, нужно проводить с осторожностью (см. Раздел «Особенности применения»).

Пероральные антикоагулянты. Одновременное применение препарата с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения (см. Раздел «Особенности применения»). Хотя применение клопидогреля в дозе 75 мг в сутки не изменяет фармакокинетический профиль S-варфарина или международное нормализованное отношение (МЧС) у пациентов, которые в течение длительного времени получают лечение варфарином, одновременное применение клопидогреля и варфарина увеличивает риск кровотечения из-за существования независимого влияния на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Клопидогрел следует с осторожностью назначать пациентам, которые получают ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (см. Раздел «Особенности применения»).

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибирующее действие клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако одновременное применение

500 мг АСК два раза в сутки в течение одного дня не вызывало значительного увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие приема клопидогреля. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и АСК с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. Раздел «Особенности применения»). Несмотря на это, клопидогрел и АСК принимали вместе в течение до одного года (см. Раздел «Фармакодинамические свойства»).

Гепарин. По данным клинического исследования, проведенного на здоровых добровольцах, клопидогрел не нуждался коррекции дозы гепарина и не изменял действие гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не меняло ингибирующее действие клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства. Безопасность одновременного применения клопидогреля, фибриноспецифичных или фибринонеспецифичных тромболитических агентов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимого кровотечения была аналогична той, что наблюдалась при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина с АСК (см. Раздел «Побочные реакции»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В клиническом исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, одновременное применение клопидогреля и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия исследований по взаимодействию препарата с другими НПВП до сих пор не выяснено, возрастает риск желудочно-кишечных кровотечений при применении со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в частности ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем (см. Раздел «Особенности применения»).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Поскольку СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск возникновения кровотечений, одновременное применение клопидогреля и СИОЗС нужно проводить с осторожностью.

Одновременное применение других препаратов.

Поскольку клопидогрел превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого

фермента, скорее всего, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме крови. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры пресечения следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

К препаратам, подавляющих активность CYP2C19, относятся омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и эфавиренз.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП). Омепразол в дозе 80 мг 1 раз в сутки, при одновременном применении с клопидогрелем или в пределах 12 часов между приемами этих препаратов, снижал концентрацию активного метаболита в крови на 45% (нагрузочная доза) и 40% (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением подавление агрегации тромбоцитов на 39% (нагрузочная доза) и 21% (поддерживающая доза). Ожидается, что взаимодействие эзомепразола с клопидогрелем аналогично.

В результате обсервационного и клинического испытаний получено противоречивые данные о клинических последствий этих фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) взаимодействий с точки зрения развития основных сердечно-сосудистых событий. В качестве меры пресечения, не следует одновременно с клопидогрелем применять омепразол или эзомепразол (см. Раздел «Особенности применения»).

Менее выраженное снижение концентрации метаболита в крови наблюдалось при применении пантопразола или лансопразола.

При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки плазменные концентрации активного метаболита уменьшились на 20% (нагрузочная доза) и на 14% (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением среднего показателя подавление агрегации тромбоцитов на 15% и 11% соответственно. Полученные результаты указывают на возможность одновременного применения клопидогреля и пантопразола.

Нет доказательств того, что другие лекарственные средства, уменьшающие выработку кислоты в желудке, такие как, например, H₂ блокаторы или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля.

Комбинация с другими лекарственными средствами. Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелем и другими препаратами для изучения потенциальных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. Клинически значимого фармакодинамического взаимодействия

при применении клопидогреля одновременно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами выявлено не было. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля осталась практически неизменной при одновременном применении с фенobarбиталом и эстрогеном.

Фармакокинетические свойства дигоксина или теофиллина не изменялись при одновременном применении с клопидогрелем.

Антацидные средства не влияли на уровень абсорбции клопидогреля.

Данные, полученные в ходе исследований микросом печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильные метаболиты клопидогреля могут подавлять активность цитохрома P450 2C9. Это может потенциально повышать уровни в плазме таких лекарственных средств как фенитоин и толбутамид и НПВП, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450 2C9. Несмотря на это, результаты исследования CAPRIE свидетельствуют, что фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелем.

Лекарственные средства, которые являются субстратами фермента CYP2C8. Было показано, что клопидогрел увеличивает экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что это увеличение экспозиции репаглинида обусловлено ингибированием фермента CYP2C8 глюкуроновый метаболит клопидогреля. Учитывая риск увеличения концентраций в плазме крови, одновременное применение клопидогреля и лекарственных средств, которые выводятся из организма преимущественно с помощью метаболизма, опосредованного ферментом CYP2C8 (таких как репаглинид, паклитаксел), требует осторожности (см. Раздел «Особенности применения»).

За исключением информации о взаимодействии со специфическими лекарственными средствами, приведенной выше, исследования по взаимодействию клопидогреля с лекарственными средствами, которые обычно назначают больным атеротромбозом, не проводились. Однако пациенты, которые принимали участие в клинических исследованиях клопидогреля, применяли одновременно другие препараты, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, средства, снижающие уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, противодиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты GPIIb/IIIa, без признаков клинически значимого побочного действия.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших антиретровирусную терапию (АРТ), усиленную ритонавиром или кобициклатом, было продемонстрировано существенно более низкие уровни активного метаболита клопидогреля и

уменьшенное подавление агрегации тромбоцитов. Хотя клиническая значимость этих данных окончательно не выяснена, поступали спонтанные сообщения о случаях реоклюзии после устранения обструкции сосудов или возникновения тромботических событий на фоне применения нагрузочной схемы лечения клопидогрелем у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших усиленную АРТ. Концентрации клопидогреля и средние уровни подавления агрегации тромбоцитов могут снижаться при одновременном применении ритонавира. В связи с этим одновременное применение клопидогреля вместе с усиленной АРТ не рекомендуется.

Особенности применения

Кровотечение и гематологические расстройства

Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных действий следует немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдаются симптомы, свидетельствующие о возможности кровотечения (см. Раздел «Побочные реакции»). Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрел следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе ингибиторы ЦОГ-2 или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), или другие лекарственные средства, такие как пентоксифиллин, применение которых сопровождается повышением риска геморрагических явлений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Необходимо внимательно следить за проявлениями у пациентов симптомов кровотечения, в том числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце и хирургических вмешательств. Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку он может усилить интенсивность кровотечений (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае планового хирургического вмешательства, когда антитромбоцитарный эффект является временно нежелательным, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачам (в том числе стоматологам) о том, что они принимают клопидогрел, перед назначением им любой операции или перед применением нового лекарственного средства. Клопидогрел удлиняет продолжительность кровотечения, поэтому его следует

осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазной).

Больных следует предупредить, что во время лечения клопидогрелем (отдельно или в комбинации с АСК) кровотечение может останавливаться позже, чем обычно, и что они должны сообщать врачу о каждом случае необычного (по месту или длительности) кровотечения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Очень редко наблюдались случаи ТТП после применения клопидогреля, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП потенциально является состоянием, которое угрожает жизни и требует немедленного лечения, в частности плазмафорез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после применения клопидогреля. В случаях подтвержденного изолированного увеличения АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), что сопровождается или не сопровождается кровотечением, вопрос о диагностировании приобретенной гемофилии должно быть рассмотрено. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать лечение, применение клопидогреля должно быть прекращено.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

Из-за недостаточности данных не рекомендуется назначать клопидогрел в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: по данным медицинской литературы, у пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме и менее выраженный антитромбоцитарный эффект при применении в рекомендованных дозах клопидогреля.

Поскольку клопидогрел превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, скорее всего, приведет к уменьшению концентрации активного

метаболита клопидогреля в плазме крови. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры пресечения следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», перечень ингибиторов CYP2C19 приведен в разделе «Фармакокинетика»).

Субстраты CYP2C8

Нужна осторожность для пациентов, одновременно принимающих клопидогрел и лекарственные средства, которые являются субстратами CYP2C8 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перекрестная реактивность между тиенопиридинов

Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе повышенной чувствительности к другим тиенопиридинам (таких как клопидогрел, тиклопидин, прасугрель), потому что поступали сообщения о перекрестных реактивностях между тиенопиридинами (см. Раздел «Побочные реакции»). Применение тиенопиридинов может привести к возникновению от легких до тяжелых аллергических реакций, таких как сыпь, отек Квинке, или гематологических реакций, таких как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, которые в прошлом имели в анамнезе аллергические реакции и/или гематологические реакции на один тиенопиридин, могут иметь повышенный риск развития той же или другой реакции на другой тиенопиридин. Рекомендуется мониторинг наличия признаков гиперчувствительности у пациентов с известной аллергией на тиенопиридины.

Нарушение функции почек

Терапевтический опыт применения клопидогреля у пациентов с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени

Опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен. Поэтому таким больным клопидогрел следует назначать с осторожностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Вспомогательные вещества

Клопидогреля-САНОФИ содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Клопидогреля-САНОФИ содержит масло касторовое гидрогенизированное, которое может вызвать расстройство желудка и диарею.

Особые предостережения относительно применения

Пациентам следует обязательно сообщать врачам о том, что они принимают антиретровирусные препараты (лекарственные средства для лечения ВИЧ-инфекций).

Особые предостережения относительно остатков и отходов. Неиспользованный препарат или отходы нужно уничтожить в соответствии с местными требованиями.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Клопидогрел не влияет или оказывает незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Из-за отсутствия клинических данных по применению клопидогреля в период беременности нежелательно назначать беременным женщинам (меры предосторожности).

Опыты на животных не выявили прямого или опосредованного негативного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие (см. Раздел «Доклинические данные по безопасности»).

Неизвестно, выводится ли клопидогрел в грудное молоко. В исследованиях на животных было показано, что он выводится в грудное молоко, поэтому во время лечения клопидогрелем-САНОФИ кормление грудью следует прекратить.

Фертильность. Во время исследований на лабораторных животных не было выявлено отрицательного влияния клопидогреля на фертильность.

Способ применения и дозы

Взрослые и пациенты пожилого возраста. Клопидогреля-САНОФИ назначать по 75 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

У больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение клопидогрелом начинать с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать в дозе 75 мг 1 раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз АСК повышает риск кровотечения, не рекомендуется превышать дозу АСК 100 мг.

Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Результаты клинических исследований свидетельствуют в пользу применения препарата до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

У больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST клопидогрел назначать по 75 мг один раз в сутки, начинать с однократной нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, с применением тромболитических препаратов или без них. Лечение больных в возрасте от 75 лет начинать без нагрузочной дозы клопидогреля. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать по крайней мере 4 недели. Польза от комбинации клопидогреля с АСК более 4-х недель при этом заболевании не изучалась.

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрел применять в однократной дозе 75 мг. Вместе с клопидогрелем следует начать и продолжать применение АСК (в дозе 75-100 мг в сутки) (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

В случае пропуска приема дозы:

- если с момента, когда нужно было принимать очередную дозу, прошло меньше 12 часов, пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а следующую дозу уже принимать в обычное время;
- если прошло больше 12 часов, пациенту следует принять следующую очередную дозу в обычное время и не удваивать дозу для компенсации пропущенной дозы.

Почечная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с почечной недостаточностью ограничен (см. Раздел «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью

возникновения геморрагического диатеза ограничен (см. Раздел «Особенности применения»).

Дети

Клопидогрел не следует применять детям, поскольку нет данных об эффективности препарата для этой возрастной категории пациентов (см. Раздел «Фармакологические»).

Передозировка

При передозировке клопидогреля может наблюдаться увеличение времени кровотечения с последующими осложнениями. В случае возникновения кровотечения рекомендуется симптоматическое лечение.

Антидот фармакологической активности клопидогреля неизвестен. При необходимости немедленной коррективы удлиненного времени кровотечения действие клопидогреля может быть прекращено переливанием тромбоцитарной массы.

Побочные реакции

Краткое описание профиля безопасности.

Безопасность применения клопидогреля исследована у более чем 44000 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях (из них у более чем 12 000 человек курс лечения длился 1 год и дольше). Клинически значимые побочные действия, которые наблюдались в исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, описанные ниже. В исследовании CAPRIE действие клопидогреля в дозе 75 мг в сутки целом была сопоставимой с действием АСК в дозе 325 мг в сутки независимо от возраста, пола или расы больных.

Кроме данных клинических исследований, учитывали данные о побочных реакциях при применении препарата в клинической практике.

Кровотечение было распространенной побочной реакцией, которая наблюдалась как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговый период, во время которых она чаще всего возникала в первый месяц лечения.

В исследовании CAPRIE у пациентов, получавших клопидогрел или АСК, общая частота кровотечения составляла 9,3%. Частота возникновения тяжелых случаев кровотечений была одинаковой для клопидогреля и АСК.

В исследовании CURE не наблюдалось увеличения частоты возникновения крупных кровотечений при применении комбинации клопидогрел + АСК в течение 7 дней после проведения операции аортокоронарного шунтирования у пациентов, прекративших лечение более чем за 5 дней до хирургического вмешательства. У пациентов, продолжавших лечение течение 5 дней до операции аортокоронарного шунтирования, частота возникновения этого явления составила 9,6% в группе клопидогрел + АСК и 6,3% в группе плацебо + АСК.

В исследовании CLARITY наблюдалось общее повышение частоты возникновения кровотечений в группе, принимавшей клопидогрел + АСК по сравнению с группой, получавшей плацебо + АСК. Частота возникновения сильного кровотечения была подобной в обеих группах. Эта величина была устойчивой в подгруппах пациентов, отличались по начальным параметрам и типу фибринолитика или гепаринотерапии.

В исследовании COMMIT общая частота возникновения крупных нецеребральных или церебральных кровотечений была низкой и подобной в обеих группах.

В исследовании ACTIVE-A частота возникновения крупных кровотечений была выше в группе, получавшей клопидогрел + АСК по сравнению с группой, получавшей плацебо + АСК (6,7% против 4,3%). В обеих группах большие кровотечения были преимущественно экстракраниального происхождения (5,3% в группе клопидогрел + АСК, 3,5% в группе плацебо + АСК), в основном желудочно-кишечные кровотечения (3,5% против 1,8%). Наблюдалось увеличение количества внутричерепных кровотечений в группе клопидогрел + АСК по сравнению с группой плацебо + АСК (1,4% против 0,8% соответственно). Между этими группами не было выявлено статистически достоверной разницы в частоте возникновения летальных кровотечений (1,1% в группе клопидогрел + АСК и 0,7% в группе плацебо + АСК), а также геморрагического инсульта (0,8% и 0,6% соответственно).

Список побочных реакций в виде таблицы.

Побочные эффекты, которые наблюдались во время клинических исследований или при применении средства в клинической практике, приведены в таблице 1. Побочные реакции распределены по системам органов, частота их возникновения определена следующим образом: часто (от $> 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $> 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $> 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна. Для каждого класса системы органов побочные эффекты представлены в порядке снижения их тяжести.

Системы органов	Распространены	Редко	Редко распространены	Очень редко неизвестно
Со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия	Нейтропения, включая тяжелую нейтропению	Тромботическая тромбоцитопения, пурпура (ТТП), «Особенности применения»), апластическая панцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения приобретенная, А, гранулоцитопения, анемия
Со стороны сердца				Коунис-синдром (вазоспастическая аллергическая стенокардия/ангинозная инфаркт миокарда) вследствие реакции повышенной чувствительности к клопидогрелю
Со стороны иммунной системы				Сывороточная анафилактоидная реакция, перекрестных гиперчувствительности между тиазидными (таких как тиазиды, прокарбамид) (с «Особенности применения»),
Психические нарушения				Галлюцинации, бред, сознания

Со стороны нервной системы		Внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях - с летальным исходом), головная боль, парестезии, головокружение		Изменение вкусовых ощущений
Со стороны органов зрения		Кровотечение в область глаза (конъюнктивы, очковая, ретинальная)		
Со стороны органов слуха и лабиринта			Вертиго	
Со стороны сосудов	Гематома			Тяжелый кровопоток, кровотечение, операция, васкулит, артериальная гипотензия
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение			Кровотечения, респираторные заболевания (кровохарканье, кровотечения), бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Желудочно-кишечные кровотечения, диарея, абдоминальный боль, диспепсия	Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм	Ретроперитонеальный кровоизлияние	Желудочно-кишечные кровотечения, ретроперитонеальное кровоизлияние, исходом, панкреатит (в частности язва), лимфоцитарный
Со стороны пищеварительной системы				Острая печеночная недостаточность, аномальные показатели функции печени

Со стороны кожи и подкожных тканей	Подкожное кровоизлияние	Сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура)		Буллезный дерматит (токсический эпидермальный синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный синдром) (ГГЕП), ангионевротический отек, эритематозная крапивница, медикаментозная сыпь, гиперчувствительные реакции к медикаментам, лекарственные высыпания с эритемой и системными проявлениями (синдром), эритема или эксфолиативная сыпь, экзема, плоский лишай.
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани				Костно-мышечные боли, кровоизлияния в суставы, артрит, артралгия.
Со стороны почек и мочевыводящих путей		Гематурия		Гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Гинекомастия	

Общие нарушения и реакции в месте введения	Кровотечения в месте инъекции			Лихорадка
Изменения в результатах лабораторных исследований		Удлинение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов		

Сообщение про подозреваемые побочные реакции.

Сообщение про подозреваемые побочные реакции после одобрения лекарственного средства разрешительными органами является важной процедурой. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения «польза/риск» применения этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочные реакции через национальные системы сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Не требует особых условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 30 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Санофи Уинтроп Индастриа.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

1, ру де ля Вирж, амбары ет Лаграв 33565 - КАРБОН БЛАН СЕДЕКС, Франция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).