

## **Склад**

*діюча речовина:* клопідогрель;

1 таблетка містить клопідогрелю 75 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; повідон; поліетиленгліколь 6000; магнію стеарат;

*оболонка:* суміш для плівкового покриття Opadry II Pink (алюмінієві лаки чарівний червоний (E 129) та індигокармін (E 132); гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); лактоза, моногідрат; триацетин; поліетиленгліколь; титану діоксид (E 171)).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Антитромботичні засоби. Антиагреганти.

Код АТХ B01A C04.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії. Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоцита та подальшу активацію комплексу GPIIb/IIIa під дією АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів. Для утворення активної інгібіції агрегації тромбоцитів необхідна біотрансформація клопідогрелю. Клопідогрель також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненим АДФ. Клопідогрель необоротно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що вступили у взаємодію з клопідогрелем, змінюються до кінця їх життєвого циклу. Нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

Фармакодинамічні ефекти. З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг препарату виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3 і 7 днями. При стабільному стані середній рівень пригнічення агрегації під дією добової дози 75 мг становить від 40 до 60 %. Агрегація тромбоцитів і тривалість кровотечі повертаються до початкового рівня у середньому через 5 днів після припинення лікування.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому одноразової та багаторазових доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середня пікова концентрація незміненого клопідогрелю у плазмі крові (близько 2,2–2,5 нг/мл після одноразової дози 75 мг перорально) досягалася приблизно через 45 хвилин після прийому. Абсорбція становить не менше 50 % з огляду на екскрецію метаболітів клопідогрелю із сечею.

Розподіл. Клопідогрель та основний (неактивний) метаболіт, що циркулює у крові, *in vitro* оборотно зв'язуються з білками плазми крові людини (98 і 94 % відповідно). Цей зв'язок залишається ненасичуваним *in vitro* у межах широкого діапазону концентрацій.

Метаболізм. Клопідогрель екстенсивно метаболізується у печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один – з участю естераз, що призводить до гідролізу з утворенням неактивної похідної карбонової кислоти (яка становить 85 % усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі крові), а інший – із залученням ферментів системи цитохрому P450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолова похідна – активний метаболіт. Цей активний метаболіт утворюється переважно за допомогою ферменту CYP2C19, за участю кількох інших ферментів системи CYP, таких як CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолова похідна), який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Виведення. Через 120 годин після прийому внутрішньо міченого <sup>14</sup>C-клопідогрелю у людини приблизно 50 % дози виводилося із сечею і близько 46 % – із калом. Після перорального прийому разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює у крові, становить 8 годин після одноразового і багаторазового застосування препарату.

Фармакогенетика. CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіту, так і проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю та антитромбоцитарні ефекти, за даними вимірювання агрегації тромбоцитів *ex vivo*, відрізняються залежно від генотипу CYP2C19.

Алель CYP2C19\*1 відповідає повністю функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19\*2 та CYP2C19\*3 відповідають нефункціонуючому метаболізму. Алелі CYP2C19\*2 та CYP2C19\*3 становлять більшість алелів у пацієнтів європеїдної (85 %) та монголоїдної (99 %) рас зі зниженим метаболізмом.

Інші алелі, асоційовані з відсутнім або ослабленим метаболізмом, зустрічаються значно рідше. До них належать, CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 та \*8. Пацієнт зі зниженим метаболізмом має два нефункціональних алелі, як зазначено вище. Згідно з опублікованими даними, генотипи CYP2C19, які відповідають зниженому метаболізму, зустрічаються у 2 % представників народів Кавказу, 4 % пацієнтів негроїдної раси та 14 % пацієнтів китайської національності. Зараз існують тести, які дають змогу визначити генотип CYP2C19.

Особливі категорії пацієнтів. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю не досліджувалася у нижчезазначених особливих категоріях пацієнтів.

Ниркова недостатність. Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелю на добу у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5–15 мл/хв) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %) порівняно з таким же ефектом у здорових добровольців, а час кровотечі був подовжений майже так само, як і у здорових добровольців, які отримували 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість була хорошою в усіх пацієнтів.

Печінкова недостатність. Після регулярного прийому 75 мг клопідогрелю на добу впродовж 10 днів у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було таким самим, як і у здорових добровольців. Середнє подовження часу кровотечі також було однаковим в обох групах.

Расова приналежність. Поширеність алелів CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється залежно від расової/етнічної приналежності. Існують обмежені дані щодо пацієнтів монголоїдної раси, які дають змогу оцінити клінічне значення генотипування цього CYP.

## **Показання**

## *Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:*

- у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування – через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування – через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- у хворих із гострим коронарним синдромом:
- із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у процесі проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з АСК (у хворих, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія).

## *Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь.*

Клопідогрель у комбінації з АСК призначають дорослим пацієнтам із фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту.

### **Протипоказання**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

*Лікарські засоби, застосування яких супроводжується підвищенням ризику кровотеч.* Через потенційний адитивний ефект існує підвищений ризик геморагічних ускладнень, тому одночасне застосування таких лікарських засобів з клопідогрелем вимагає обережності. *Пероральні антикоагулянти.* Одночасне застосування препарату з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу не змінює фармакокінетичний профіль S-варфарину або міжнародне

нормалізоване співвідношення (МНС) у пацієнтів, які впродовж тривалого часу отримують лікування варфарином, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

*Інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa.* Атерокард слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa (див. розділ «Особливості застосування»).

*АСК.* Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторної дії клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК 2 рази на добу протягом одного дня не спричиняло значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та АСК із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, клопідогрель і АСК сумісно застосовували до 1 року.

*Гепарин.* За даними дослідження, клопідогрель не потребував корегування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючої дії клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

*Тромболітичні засоби.* Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та гепаринів була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота розвитку клінічно значущих кровотеч була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину з АСК.

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).* Одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).* Необхідно з обережністю одночасно застосовувати СІЗЗС з клопідогрелем, оскільки СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик виникнення кровотеч.

*Одночасне застосування інших препаратів.* Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19.

До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, карбамазепін та ефавіренц.

*Інгібітори протонної помпи (ІПП).* Омепразол у дозі 80 мг 1 раз на добу при супутньому застосуванні з клопідогрелем або у межах 12 годин між прийомами цих двох препаратів знижував концентрацію активного метаболіту у крові на 45 % (навантажувальна доза) і на 40 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і на 21 % (підтримуюча доза). Очікується, що в аналогічну взаємодію з клопідогрелем вступатиме й езомепразол.

За результатами обсерваційного та клінічного випробувань отримано суперечливі дані щодо клінічних наслідків цих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних подій. Як запобіжний захід не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол.

Менш виражене зниження концентрації метаболіту у крові спостерігалось при застосуванні пантопразолу або лансопразолу.

При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу концентрації активного метаболіту у плазмі зменшилися на 20 % (навантажувальна доза) та на 14 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням середнього показника пригнічення агрегації тромбоцитів на 15 % та 11 % відповідно. Отримані результати вказують на можливість одночасного застосування клопідогрелю та пантопразолу.

Немає доказів того, що інші лікарські засоби, які зменшують вироблення кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H<sub>2</sub>-блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

*Комбінації з іншими лікарськими засобами.* Існують дані, що було проведено ряд клінічних досліджень із клопідогрелем та іншими препаратами для вивчення потенційних фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій. Клінічно

значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася майже незміненою при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом* та *естрогеном*.

Фармакокінетичні властивості *дигоксину* або *теофіліну* не змінювалися при одночасному застосуванні з клопідогрелем.

*Антацидні засоби* не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Відомо, що дані, отримані у процесі досліджень мікросом печінки людини, свідчать про те, що карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P4502C9. Це може потенційно підвищувати рівень у плазмі крові таких лікарських засобів як *фенітоїн* і *толбутамід* та *НПЗП*, які метаболізуються за допомогою цитохрому P4502C9. Незважаючи на це, результати дослідження свідчать, що фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

*Лікарські засоби, які є субстратами ферменту CYP2C8*. Було показано, що клопідогрель збільшує експозицію репаглініду у здорових добровольців. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що збільшення експозиції репаглініду обумовлене інгібуванням ферменту CYP2C8 глюкуронідним метаболітом клопідогрелю. Враховуючи ризик збільшення концентрації у плазмі крові, одночасне застосування клопідогрелю та лікарських засобів, які виводяться з організму переважно за допомогою метаболізму, опосередкованого ферментом CYP2C8 (таких як репаглілід, паклітаксел), потребує обережності.

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають хворим на атеротромбоз, не проводили. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях клопідогрелю, застосовували одночасно інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa, без ознак клінічно значущих побічних реакцій.

*Антиретровірусна терапія (АРТ)*. Зниження впливу активного метаболіту клопідогрелю та зниження інгібування тромбоцитів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію, посилену ритонавіром або кобіцистатом (АРТ). Хоча клінічна значимість цих висновків є невизначеною, спостерігалися спонтанні повідомлення про ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували посилену АРТ та перенесли повторні оклюзійні явища після

деобструкції або тромботичні явища під час лікування клопідогрелем. Дія клопідогрелю та середнього інгібування тромбоцитів може бути зменшена при одночасному застосуванні ритонавіру.

### **Особливості щодо застосування**

*Кровотеча та гематологічні розлади.* Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 або СІЗЗС, або інші лікарські засоби, такі як пентоксифілін, застосування яких супроводжується підвищенням ризику геморагічних явищ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно уважно стежити за проявами у пацієнтів симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці та хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі планового хірургічного втручання, коли антитромбоцитарний ефект є тимчасово небажаним, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у тому числі стоматолога) про те, що вони приймають клопідогрель, перед призначенням їм будь-якої операції чи перед застосуванням іншого лікарського засобу. Клопідогрель продовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж зазвичай, і що пацієнти повинні повідомляти лікаря про кожен випадок незвичної (за місцем або тривалістю) кровотечі.

*Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП).* Дуже рідко спостерігалися випадки ТТП після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами,

нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно небезпечним станом, який може призводити до летального наслідку, тому потребує негайного лікування, у тому числі проведення плазмаферезу.

*Набута гемофілія.* Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У разі підтвердженого окремого збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання про діагностування набутої гемофілії повинно бути розглянуто. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати належне лікування; застосування клопідогрелю таким пацієнтам слід припинити.

*Нещодавно перенесений ішемічний інсульт.* Через недостатність даних не рекомендується призначати клопідогрель у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту.

*Цитохром P450C19 (CYP2C19).* Фармакогенетика: у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові та менш виражений антитромбоцитарний ефект при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелю.

Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Субстрати ферменту CYP2C8.* Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам, які отримують одночасно клопідогрель та лікарські засоби, що є субстратами ферменту CYP2C8.

*Перехресна підвищена чутливість тієнопіридинів.* Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі підвищеної чутливості до інших тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну підвищену чутливість тієнопіридинів. Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до тяжких алергічних реакцій, таких як висипання, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які мали в анамнезі алергічні реакції та/або гематологічні реакції на один тієнопіридин, можуть мати підвищений ризик розвитку тієї ж або іншої реакції на інший тієнопіридин. Рекомендується

моніторинг щодо наявності ознак підвищеної чутливості у пацієнтів з відомою алергією на тієнопіридины.

*Порушення функції нирок.* Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Порушення функції печінки.* Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Допоміжні речовини.* Лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

*Особливі застереження щодо знищення залишків та відходів.* Невикористаний препарат або відходи потрібно знищити відповідно до місцевих вимог.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

Досліди на тваринах не виявили прямого або опосередкованого негативного впливу на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток.

*Період годування груддю.* Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

*Фертильність.* Під час досліджень на лабораторних тваринах не було виявлено негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

## Спосіб застосування та дози

*Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку.* Атерокард слід приймати по 75 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

*У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST* (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем слід розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з АСК у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування вищих доз АСК підвищує ризик кровотечі, не рекомендується перевищувати дозу АСК 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

*Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST* клопідогрель слід приймати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від застосування комбінації клопідогрелю з АСК понад 4 тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Пацієнтам із фібриляцією передсердь клопідогрель слід застосовувати у дозі 75 мг 1 раз на добу. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу).

У разі пропуску дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було прийняти чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнт повинен негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу прийняти у звичний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнт повинен прийняти наступну чергову дозу у звичний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

*Ниркова недостатність.* Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

*Печінкова недостатність.* Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю

виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діти.*

Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності застосування препарату для цієї вікової категорії пацієнтів.

### **Передозування**

При передозуванні клопідогрелю можливе подовження часу кровотечі з подальшими ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

*Лікування.* Антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. При необхідності негайного корегування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена шляхом переливання тромбоцитарної маси.

### **Побічні ефекти**

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія, нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію, ТТП (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія.

*З боку серця:* коуніс-синдром (вазоспастична алергічна стенокардія/алергічний інфаркт міокарда) як наслідок реакції підвищеної чутливості до клопідогрелю.

*З боку імунної системи:* сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції; перехресна підвищена чутливість поміж тієнопіридинів, таких як тиклопідин, прасугрель (див. розділ «Особливості застосування»).

*Психічні розлади:* галюцинації, сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи:* внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення; зміна смакового сприйняття.

*З боку органів зору:* крововилив у ділянку ока (кон'юнктивальний, окулярний, ретинальний).

*З боку органів слуху та лабіринту:* вертиго.

*З боку судин:* гематома; тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* носова кровотеча; кровотечі респіраторних шляхів (кровохаркання, легенева кровотеча), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* шлунково-кишкова кровотеча, діарея, абдомінальний біль, диспепсія; виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм; ретроперитонеальний крововилив; шлунково-кишкові та ретроперито-неальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит.

*З боку гепатобіліарної системи:* гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* підшкірний крововилив; висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура); бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоневротичний набряк, еритематозне висипання, кропив'янка, медикаментозний синдром підвищеної чутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), еритематозні або ексфоліативні висипання, екзема, плоский лишай.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* гінекомастія.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* гематурія; гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

*Загальні розлади та реакції у місці введення препарату:* кровотеча у місці ін'єкції, гарячка.

*Зміни в результатах лабораторних досліджень:* подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними органами є важливою процедурою. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення «користь/ризик» застосування цього

лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці.

По 10 таблеток у блістері; по 4 блістери в пачці.

По 10 таблеток у блістері; по 7 блістерів в пачці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».