

Склад

Діюча речовина: клопідогрель

1 таблетка містить клопідогрелю бісульфату 97,86 мг, що еквівалентно 75 мг клопідогрелю

допоміжні речовини: лактоза, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, гліцерину дибегенат, тальк

оболонка: Opadry II 85G34669 рожевий (спирт полівініловий, тальк, макрогол 3350, лецитин, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E172)).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група

Антитромботичні препарати. Антиагреганти.

Фармакологічні властивості

Фармакологічні.

Механізм дії.

Клопідогрель належить до проліків, один з метаболітів яких є інгібітором агрегації тромбоцитів. Клопідогрель метаболізується ферментами CYP450 з утворенням активного метаболіту, який пригнічує агрегацію тромбоцитів. Активний метаболіт клопідогрелю селективно інгібує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його тромбоцитарним рецептором P2Y12 та подальшу АДФ-опосередковану активацію глікопротеїнового комплексу GPIIb/IIIa, таким чином пригнічуючи агрегацію тромбоцитів. Завдяки незворотному зв'язуванню вплив виявляється на тромбоцити протягом усього терміну їх існування (приблизно 7-10 днів), а відновлення нормальної функції тромбоцитів відповідає швидкості їх оновлення. Агрегація тромбоцитів, викликана іншими агоністами, крім АДФ, також пригнічується блокуванням ампліфікації активації тромбоцитів вивільненням АДФ.

Оскільки активний метаболіт утворюється за участю ферментів CYP450, серед яких поліморфні або ті, що інгібуються іншими препаратами, адекватного пригнічення агрегації тромбоцитів може бути досягнуто не у всіх хворих.

Фармакодинамічні ефекти.

З першого дня застосування в повторних добових дозах по 75 мг спостерігається значне уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія поступово посилюється і стабілізується між 3 і 7 днем. У рівноважному стані середній рівень агрегаційного інгібування під впливом добової дози 75 мг становить від 40 % до 60 %. Агрегація тромбоцитів і тривалість кровотечі повертаються до вихідного рівня в середньому через 5 днів після припинення лікування.

Відомо, що клопідогрель значно знижує частоту нових ішемічних подій (загальна кінцева точка інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та смерті від судинних захворювань) порівняно з АСК, ефективність клопідогрелю не залежить від застосування комбінованої терапії (наприклад, гепарину, антагоністів рецепторів тромбоцитів GPIIb/IIIa, фібринолітиків, гіполіпідемічних засобів, бета-блокаторів, інгібіторів АПФ), доз АСК (75-325 мг 1 раз на добу), а також вік і стать.

Фармакокінетика.

Після введення одноразових та багаторазових доз 75 мг клопідогрель швидко абсорбується. Максимальна концентрація незміненого клопідогрелю у плазмі крові (приблизно 2,2-2,5 нг/мл після одноразової дози 75 мг перорально) була досягнута приблизно через 45 хвилин після прийому. Абсорбція становить щонайменше 50 %, про що повідомлялося при екскреції метаболітів клопідогрелю із сечею.

Розподіл. Клопідогрель і основний (неактивний) метаболіт, що циркулює в крові, оборотно зв'язуються з білками плазми крові *in vitro* (98% і 94% відповідно). Цей зв'язок залишається ненасиченим *in vitro* в широкому діапазоні концентрацій.

Обмін речовин. Клопідогрель екстенсивно метаболізується в печінці. *In vitro* і *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається за участю естераз і призводить до гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (на частку якого припадає 85% всіх метаболітів, що циркулюють в плазмі), а інший включає ферменти системи цитохрому P450. Клопідогрель спочатку перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрелю. В результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолове похідне клопідогрелю - активний метаболіт. *In vitro* цей метаболічний шлях опосередковується ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 та CYP2B6. Активний метаболіт клопідогрелю (похідне тіолу), який був виділений *in vitro*, швидко і необоротно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим пригнічуючи агрегацію тромбоцитів.

C_{max} активного метаболіту вдвічі вищий після одноразової навантажувальної дози 300 мг, ніж після чотирьох днів підтримуючої дози 75 мг. C_{max} досягається

протягом 30-60 хвилин після прийому.

Висновок. Через 120 годин після прийому 14-міченого С-клопідогрелю у людини приблизно 50 % мітки було виведено з сечею і близько 46 % з калом. Після одноразової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює в крові, становить 8 годин після одноразового і багаторазового прийому препарату.

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

Алель CYP2C19*1 відповідає повністю функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 і CYP2C19*3 відповідають нефункціонуючому метаболізму. Алелі CYP2C19*2 і CYP2C19*3 відповідають за більшість алелей, ослаблюючи функцію у хворих європеїдної (85%) і (99%) рас зі зниженим метаболізмом. Інші алелі, пов'язані з відсутнім або ослабленим метаболізмом, зустрічаються набагато рідше. До них відносяться CYP2C19*4, *5, *6, *7 і *8. У пацієнта зі зниженим метаболізмом є два нефункціональних алеля, як зазначалося вище. Згідно з опублікованими даними, CYP2C19 генотипи, що відповідають зниженому метаболізму, присутні у 2% хворих європеїдної раси, 4% хворих на негроїдну хворобу і 14% пацієнтів з Монголії. Зараз існують тести, що дозволяють визначити генотип CYP2C19.

За застосуванням клопідогрелю в дозі 300 мг з подальшою дозою 75 мг на добу, а також дозою 600 мг з подальшою дозою 150 мг на добу протягом 5 днів (до досягнення стабільного стану) у хворих з різними типами метаболізму CYP2C19 (надшвидким, інтенсивним, середнім і зниженим) не виявлено достовірних відмінностей в концентрації активного метаболіту в крові і в середніх показниках пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАО) між особами з ультрашвидким інтенсивним і проміжним обмін речовин. У осіб зі зниженим метаболізмом концентрація активного метаболіту в крові знижувалася на 63-71% в порівнянні з особами з інтенсивним метаболізмом. Після режиму дозування 300 мг/75 мг антитромбоцитарні ефекти були менш вираженими у суб'єктів зі зниженим метаболізмом, із середнім значенням ПАО (5 мкм АДФ) 24 % (24 години) та 37 % (день 5) порівняно з ПАО 39 % (24 години) та 58 % (день 5) у суб'єктів з інтенсивним метаболізмом та 37 % (24 години) та 60 % (день 5) у осіб із проміжним метаболізмом. Коли режим дозування 600 мг/150 мг застосовувався до осіб зі зниженим метаболізмом, концентрація активного метаболіту в крові

була вищою, ніж при застосуванні режиму дозування 300 мг/75 мг. та аналогічні значення, отримані в інших групах, визначених за типом метаболізму CYP2C19, при режимі дозування 300 мг/75 мг.

Аналогічно наведеним вище результатам, є додаткові дані, концентрація активного метаболіту в крові знижувалася на 28% у пацієнтів з проміжним метаболізмом і на 72% у пацієнтів зі зниженим метаболізмом, також знижувалося пригнічення агрегації тромбоцитів (5 мкм АДФ), з різницею в показниках ПАО 5,9% і 21,4% відповідно в порівнянні з тими, у кого був інтенсивний метаболізм.

Є дані, що клопідогрель застосовували у хворих з середнім і зниженим метаболізмом, у яких частота серцево-судинних подій (смерть, інфаркт міокарда та інсульт) або тромбозу стента була значно вищою, ніж у хворих з інтенсивним метаболізмом. За іншими даними, частота серцево-судинних подій суттєво не відрізнялася залежно від особливостей метаболізму.

Таким чином, можна зробити висновок, що жоден з відомих аналізів не включав достатню кількість пацієнтів для виявлення різниці в клінічних результатах у пацієнтів зі зниженим метаболізмом.

Особливі категорії пацієнтів. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю не вивчалася у наступних спеціальних популяціях пацієнтів.

Ниркова недостатність. Вивчення терапевтичної активності обмежене у хворих з порушенням функції нирок. Після регулярного введення 75 мг клопідогрелю на добу пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 5-15 мл/хв) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25%) порівняно з тим самим ефектом у здорових добровольців, а час кровотечі подовжувався майже так само, як і у здорових добровольців, які отримували 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість була доброю у всіх пацієнтів.

Печінкова недостатність. Терапевтична ефективність обмежується помірним порушенням функції печінки через підвищений ризик кровотечі. Після регулярного прийому 75 мг клопідогрелю щодня протягом 10 днів у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки, пригнічення агрегації тромбоцитів, спричиненої АДФ, було таким самим, як і у здорових добровольців. Середнє збільшення часу кровотечі також було подібним в обох групах.

Раса. Поширеність CYP2C19 алелів, які спричиняють проміжну та слабку CYP2C19 метаболічну активність, різниться залежно від расової/етнічної приналежності (див. розділ «Фармакогенетика»). Існують обмежені дані про пацієнтів расової приналежності, які дозволяють оцінити клінічну значимість

генотипування цього СУР з точки зору клінічних результатів.

Доклінічні дані з безпеки. Побічними реакціями, які найчастіше спостерігалися під час доклінічних досліджень у щурів та бабуїнів, були зміни з боку печінки. Вони з'являлися в дозах, що майже в 25 разів перевищували концентрації, що спостерігалися у людей при клінічній дозі 75 мг клопідогрелю на добу, і були наслідком дії препарату на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі. При застосуванні терапевтичних доз клопідогрелю у людини не спостерігалось впливу на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі.

При введенні високих доз клопідогрелю щурам та бабуїновим мавпам виникала погана шлункова переносимість препарату (гастрит, ерозивні ураження шлунка та/або блювання).

Коли клопідогрель вводили мишам протягом 78 тижнів та щурам протягом 104 тижнів у дозах до 77 мг/кг на добу (майже у 25 разів перевищували концентрації, що спостерігалися у людей при клінічній дозі 75 мг/добу), не було отримано жодних доказів канцерогенної дії препарату.

Було проведено ряд досліджень генотоксичності клопідогрелю *in vitro* і *in vivo*, але вони не виявили будь-яких генотоксичних ефектів препарату.

Клопідогрель не впливав на репродуктивну функцію самців і самок щурів, а також не чинив тератогенного ефекту ні у щурів, ні у кроликів. При введенні самкам щурів у період лактації клопідогрель призводив до незначної затримки розвитку потомства. Спеціальними фармакокінетичними дослідженнями радіоактивного клопідогрелю доведено, що вихідна речовина та його метаболіти проникають у грудне молоко. Тому не можна виключати як прямий вплив препарату на потомство (незначний токсичний ефект), так і непрямий вплив (через погіршення смакових якостей молока).

Показання

Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих

- у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування - через кілька днів, але не пізніше 35 днів після початку), ішемічний інсульт (початок лікування - через 7 днів, але не пізніше 6 місяців після початку) або у яких були діагностовані захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок)
- У хворих з гострим коронарним синдромом:
- непідйомність сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким під час черезшкірної коронарної

ангіопластики було встановлено стент у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)

- при гострому підйомі сегмента ST, при інфаркті міокарда, в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (у пацієнтів, які отримують стандартне медикаментозне лікування і яким показана тромболітична терапія).

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, у яких є хоча б один фактор ризику судинних подій, у яких є протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) та які мають низький ризик кровотечі, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, включаючи інсульт.

Більш детальну інформацію можна знайти в розділі «Фармакологічні властивості».

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функції печінки. Гострі кровотечі (наприклад, у разі виразкової хвороби або внутрішньочерепного крововиливу).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Можливість виникнення кровотеч підвищується при одночасному застосуванні клопідогрелю з препаратами, що впливають на кровотворну систему.

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування Лопірели з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може збільшити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Хоча застосування клопідогрелю в дозі 75 мг на добу не змінює фармакокінетичний профіль S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення (INR) у пацієнтів, які тривалий час лікувалися варфарином, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину підвищує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb / IIIa. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори глікопротеїнового рецептора IIb / IIIa (див. розділ «Побічні реакції»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібуючий ефект клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює ефект АСК на колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів.

Однак одночасне застосування 500 мг АСК двічі на добу протягом одного дня не викликало значного збільшення тривалої кровотечі внаслідок введення клопідогрелю. Оскільки між клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою можлива фармакодинамічна взаємодія з підвищеним ризиком кровотечі, одночасне застосування цих лікарських засобів потребує обережності (див. розділ «Побічні реакції»). Незважаючи на це, клопідогрель та АСК призначали одночасно протягом періоду до 1 року (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепаринів. Згідно з наявними даними, клопідогрель не потребував корекції дози гепарину та не змінював коагуляційний ефект гепарину. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючий ефект клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки між клопідогрелем і гепарином можлива фармакодинамічна взаємодія з підвищеним ризиком кровотечі, одночасне застосування цих препаратів вимагає обережності.

Тромболітичні препарати. Безпеку одночасного застосування клопідогрелю, фібрин-специфічних або фібриноспецифічних тромболітичних засобів, а також гепарину оцінювали у хворих на гострий інфаркт міокарда: частота клінічно значущих кровотеч була подібною до тієї, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину у комбінації з АСК (див. розділ «Побічні реакції»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). При одночасному застосуванні клопідогрелю та напроксену збільшувалася кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак у зв'язку з відсутністю досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗЗ до теперішнього часу не з'ясовано, чи підвищується ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗЗ. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗЗ, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну впливають на активацію тромбоцитів і підвищують ризик кровотечі, тому необхідно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні з клопідогрелем.

Одночасне застосування інших лікарських засобів. Оскільки клопідогрель перетворюється в активний метаболіт частково під дією CYP2C19, застосування препаратів, що знижують активність цього ферменту, ймовірно, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясовано. Тому в якості профілактики слід уникати одночасного застосування сильних і помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділи «Фармакокінетика»).

До препаратів, які помірно пригнічують активність CYP2C19, відносяться омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін і хлорамфенікол, ефавіренц.

Інгібітори протонної помпи (ІПП). Омепразол 80 мг 1 раз на добу при одночасному застосуванні з клопідогрелем (як супутні, так і 12-годинні інтервали між дозами цих препаратів) знижував концентрацію активного метаболіту в крові на 45 % (навантажувальна доза) та 40 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зниженням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39% (навантажувальна доза) та на 21% (підтримуюча доза). Очікується, що езомепразол також взаємодіятиме з клопідогрелем.

Дані щодо клінічних наслідків цих фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) взаємодій з точки зору розвитку основних серцево-судинних подій суперечливі. З профілактичною метою омепразол або езомепразол не слід застосовувати одночасно з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

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

При одночасному застосуванні пантопразолу в дозі 80 мг 1 раз на добу концентрація активного метаболіту в плазмі крові знижувалася на 20 % (навантажувальна доза) і на 14 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зниженням середнього пригнічення агрегації тромбоцитів на 15% і 11% відповідно. Отримані результати свідчать про можливість одночасного застосування клопідогрелю і пантопразолу.

Немає доказів того, що інші препарати, які знижують продукцію шлункової кислоти, такі як H₂-блокатори (за винятком циметидину, який є інгібітором CYP2C9) або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Поєднання з іншими лікарськими засобами. Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії не виявлено при одночасному застосуванні клопідогрелю з атенололом, ніфедипіном або обома препаратами. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишалася практично незмінною при одночасному застосуванні з фенобарбіталом та естрогеном.

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

Дані дослідження CAPRIE показали, що фенітоїн і толбутамід, які метаболізуються CYP2C9, можуть бути безпечно призначені для клопідогрелю.

Лікарські засоби, які є субстратами CYP2C8. Клопідогрель підвищував експозицію репаглінідів у здорових добровольців. Дослідження *in vitro* показали збільшення експозиції репаглініду внаслідок інгібування в CYP2C8 метаболіту клопідогрелю глюкуронідом. Враховуючи підвищений ризик розвитку концентрацій у плазмі крові, одночасне застосування клопідогрелю та лікарських засобів, які виводяться за допомогою CYP2C8 (наприклад репаглініду, паклітакселу), слід призначати з обережністю (див. розділ «Побічні реакції»).

Антациди не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це потенційно може підвищити рівень у плазмі крові таких препаратів, як фенітоїн і толбутамід, а також НПЗП, які метаболізуються цитохромом P450 2C9.

Фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

За винятком наведеної вище інформації щодо лікарської взаємодії, досліджень щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають пацієнтам з атеротромбозом. Однак відомо, що не повідомлялося про клінічно значущі побічні ефекти у пацієнтів, які одночасно призначали клопідогрель з іншими лікарськими засобами, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, протидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa.

Особливості щодо застосування

Кровотечі та гематологічні порушення. У зв'язку з ризиком кровотечі та гематологічними побічними ефектами слід негайно провести загальний аналіз крові та/або інші відповідні дослідження, 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 з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також коли пацієнти застосовують АСК, гепарин, інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa або нестероїдні протизапальні засоби, включаючи інгібітори ЦОГ-2 або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, та інші продукти, пов'язані з ризиком кровотечі, такі як пентоксифілін. Необхідно уважно спостерігати за проявами симптомів кровотечі у пацієнтів, у тому числі прихованих кровотеч,

особливо в перші тижні лікування та/або після інвазивних кардіологічних процедур та оперативних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може призвести до збільшення інтенсивності кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі проведення планового оперативного втручання, що тимчасово вимагає застосування антитромбоцитарних засобів, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до хірургічного втручання. Пацієнти повинні повідомити свого лікаря (включаючи стоматолога) про те, що вони приймають клопідогрель, перш ніж призначати будь-яке хірургічне втручання або перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотеч (особливо шлунково-кишкових та внутрішньоочних).

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

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура. Дуже рідко випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) спостерігалися після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, порушенням функції нирок або гарячкою. ТТП є потенційно смертельним станом і тому вимагає негайного лікування, включаючи плазмаферез.

Набута гемофілія. Повідомлялося про випадки набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого збільшення АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу), незалежно від того, чи супроводжується це кровотечею, слід розглянути діагноз набутої гемофілії. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні перебувати під медичним наглядом та отримувати лікування, а застосування клопідогрелю слід припинити.

Нещодавній ішемічний інсульт. У зв'язку з недостатністю даних не рекомендується призначати клопідогрель у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту.

У пацієнтів з нещодавньою транзиторною ішемічною атакою або ішемічним інсультом і які мають високий ризик повторних ішемічних подій, було показано, що застосування комбінації ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та клопідогрелю збільшує частоту тяжких кровотеч. Тому цю комбінацію слід застосовувати з

обережністю, за винятком клінічних ситуацій, коли ця комбінація довела свою корисність.

Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19). Фармакогенетика Пацієнти з генетично зниженою функцією CYP2C19 мають нижчу концентрацію активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові та менш виражений антитромбоцитарний ефект. Зараз існують тести, що дозволяють виявити генотип CYP2C19 у пацієнта.

Оскільки клопідогрель частково перетворюється на свій активний метаболіт до CYP2C19, застосування препаратів, що знижують активність цього ферменту, ймовірно, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Однак клінічна значущість цієї взаємодії не з'ясована. Тому в якості профілактики слід уникати одночасного застосування сильних і помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», перелік інгібіторів CYP2C19 наведено в розділі «Фармакокінетика»).

Субстрати CYP2C8. Слід дотримуватися обережності при призначенні клопідогрелю з лікарськими засобами, які є субстратами CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехресні реакції між тієнопіридинами

За пацієнтами слід спостерігати щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тиклопідин, прасугрель), оскільки повідомлялося про перехресну алергію між тієнопіридинами (див. розділ «Побічні реакції»). Тієнопіридини можуть призводити до алергічних реакцій від легкого до тяжкого, таких як висип, ангіоневротичний набряк, або до гематологічних перехресних реакцій, таких як тромбоцитопенія та нейтропенія. Пацієнти з алергічними та/або гематологічними реакціями в анамнезі мають підвищений ризик розвитку подібних або інших реакцій при застосуванні інших тієнопіридинів. Рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом з відомою алергією на тієнопіридини.

Порушення функції нирок. Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю у пацієнтів з порушенням функції нирок обмежений, тому препарат таким пацієнтам слід призначати з обережністю (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення функції печінки. Досвід роботи з пацієнтами з помірним захворюванням печінки та можливістю геморагічного діатезу обмежений, тому клопідогрель таким пацієнтам слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

допоміжні речовини. Лопірель містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення глюкозо-галактозної мальабсорбції, не слід приймати цей препарат.

Лопірель містить лецитин (соєве масло). Тому пацієнтам з підвищеною чутливістю до арахісу або сої не слід застосовувати цей препарат.

Особливі заходи безпеки при утилізації залишків і відходів. Будь-які невикористані ліки або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Оскільки клінічних даних щодо застосування клопідогрелю у період вагітності немає, не рекомендується призначати його вагітним жінкам (запобіжні заходи).

Дослідження на тваринах не виявили прямого або опосередкованого негативного впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток.

Невідомо, чи виділяється клопідогрель у грудне молоко жінки. Дослідження на тваринах показали, що він виділяється у грудне молоко, тому лактацію слід припинити на час лікування Лопірелом.

Народжуваності. Дослідження на тваринах не виявили негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

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

Спосіб застосування та дози

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку. Лопірел приймають всередину по 75 мг один раз на добу незалежно від прийому їжі.

Лікування клопідогрелем у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) слід розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати в дозі 75 мг 1 раз на добу (ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик розвитку кровотеч, рекомендується не перевищувати дозу

ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався вже через 3 місяці лікування.

Пацієнтам з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST слід призначати клопідогрель у дозі 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з тромболітичними препаратами або без них. Лікування пацієнтів віком від 75 років слід розпочинати без застосування ударної дози клопідогрелю. Комбінована терапія повинна бути розпочата якомога швидше після появи симптомів і продовжена не менше 4 тижнів. Користь комбінації клопідогрелю з АСК протягом більше чотирьох тижнів при цьому захворюванні не вивчена.

Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель слід призначати у разовій дозі 75 мг. Разом з клопідогрелем слід розпочинати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу) (див. розділ «Побічні реакції»).

Передозування

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

Антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. При необхідності негайного корегування подовженого часу кровотечі дію клопідогрелю можна припинити шляхом переливання тромбоцитарної маси.