Состав

действующее вещество: клопидогреля бисульфат (клопидогреля гидросульфат);

1 таблетка содержит клопидогреля бисульфата (клопидогреля гидросульфат) 97,875 мг в пересчете на клопидогрель – 75 мг;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, масло касторовое гидрогенизированное, полиэтиленгликоль, Opadry II 85F 240069 Pink (спирт поливиниловый, титана диоксид (Е 171), тальк, железа оксид красный (Е 172), железа оксид желтый (Е 172), полиэтиленгликоль).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы агрегации тромбоцитов, кроме гепарина. Код АТХ B01A C04.

Фармакодинамика

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

Фармакодинамические эффекты. С первого дня применения в повторных суточных дозах 75 мг препарата определяется 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.

Клиническая эффективность и безопасность. Безопасность и эффективность клопидогреля оценивали в пяти двойных слепых исследованиях, в которых приняли участие более 88000 пациентов: исследование CAPRIE – сравнение клопидогреля с АСК, и исследования CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, где сравнивали клопидогрель и плацебо, оба в комбинации с АСК и другой стандартной терапией.

Инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, произошедшие недавно или установленное заболевание периферических артерий. В исследование CAPRIE были включены больные атеротромбозом, проявлением которого был недавний инфаркт миокарда (<35 дней назад), недавний ишемический инсульт (от 7 дней до 6 месяцев назад) или установленное заболевание периферических артерий (ЗПА). Пациенты были рандомизированы для получения клопидогреля по 75 мг/сут или АСК 325 мг/сут, после чего они находились под наблюдением от 1 до 3 лет. В подгруппе инфаркта миокарда большинство пациентов получали АСК в первые несколько дней после развития инфаркта миокарда.

Клопидогрель по сравнению с АСК достоверно снижал частоту развития новых ишемических событий (комбинированная конечная точка, которая состояла из инфаркта миокарда, ишемического инсульта и летального исхода). Анализ общей летальности в качестве вторичной конечной точки не обнаружил значительных различий между терапией клопидогрелем (5,8 %) и АСК (6 %).

Анализ подгрупп по соответствующим заболеваниям (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и ЗПА) показал, что наибольший эффект наблюдался у пациентов с ЗПА, особенно у тех, кто перенес инфаркт миокарда, меньший эффект (который достоверно не отличался от эффекта АСК) имели пациенты с инсультом. У пациентов, включенных в исследование, недавно перенесших инфаркт миокарда, влияние клопидогреля по многочисленным показателям было меньше, но при этом он статистически достоверно не отличался от влияния АСК. Кроме того, анализ подгрупп больных разного возраста свидетельствует, что благоприятный эффект клопидогреля у пациентов старше 75 лет был ниже, чем у пациентов £75 лет.

Поскольку мощность исследования CAPRIE не была достаточной, чтобы оценить эффективность для отдельных подгрупп, остается неясным, действительно ли

существуют различия в относительном снижении риска для больных с различными заболеваниями, или разница была случайной.

Острый коронарный синдром. В исследование CURE были включены пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без патологического зубца Q), у которых за последние 24 часа наблюдался приступ боли в груди или симптомы ишемии. У пациентов были изменения на ЭКГ, свидетельствующие о новой ишемии, или повышение активности сердечных ферментов или тропонина I или T минимум вдвое по сравнению с высшим пределом нормы. Больные были рандомизированы для получения клопидогреля (нагрузочная доза – 300 мг, затем – 75 мг/сут) или плацебо, оба в комбинации с АСК (75–325 мг 1 раз в сутки) и другой стандартной терапией. Продолжительность лечения была до 1 года. В исследовании CURE 6,6 % пациентов получали также сопутствующую терапию антагонистом гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa. Более 90 % пациентов получали гепарин. Такая сопутствующая терапия статистически достоверно не влияла на относительную частоту возникновения кровотечений при лечении клопидогрелем и плацебо. Количество пациентов, достигших первичной конечной точки [сердечно-сосудистая смерть (ССС), инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт], составляла 9,3 % в группе клопидогреля и 11,4 % – в группе плацебо. Относительное снижение риска составило 20 % для группы клопидогреля (17 % – при консервативном лечении, 29 % – если пациентам проводили чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику с или без установки стента и 10 % – если им проводили аортокоронарное шунтирование). Предупреждение развития новых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) происходило с относительным снижением риска, которое составило 22 %, 32 %, 4 %, 6 % и 14 % в периоды 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 и 9–12 месяцев исследования соответственно. То есть через более чем 3 месяца лечения благоприятный эффект, наблюдавшийся в группе клопидогрель + АСК, больше не рос, а риск кровоизлияний оставался (см. раздел «Особенности применения»).

Применение клопидогреля при исследовании CURE снижало потребность в применении тромболитической терапии и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa.

Количество пациентов, достигших комбинированной первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт или рефрактерная ишемия), составляла 16,5 % в группе клопидогреля и 18,8 % в плацебо-группе. Относительное снижение риска составило 14 % в группе клопидогреля. Такой эффект был в основном обусловлен статистически значимым снижением частоты возникновения ИМ (4,6 % в группе клопидогреля и 5,8 % в группе плацебо). Изменения частоты повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии не наблюдалось.

Результаты, полученные в группах пациентов с различными характеристиками (например, нестабильная стенокардия или ИМ без патологического зубца Q, уровень риска от низкого до высокого, диабет, необходимость реваскуляризации, возраст, пол), совпадали с результатами первичного анализа. В частности, дополнительный анализ пациентов (17 % от всей группы пациентов CURE), которым был установлен стент (PCI-CURE), показал, что при лечении клопидогрелем по сравнению с плацебо, наблюдается значимое относительное снижение риска (ОСР) (26,2 %), что свидетельствует в пользу клопидогреля в предупреждении развития первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт), а также значимое ОСР (23,9 %) для второй комбинированной первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт или рефрактерная ишемия). Более того, профиль безопасности клопидогреля в этой подгруппе пациентов не вызывает никаких особых замечаний. Таким образом, результаты дополнительного анализа группы пациентов совпадают с результатами всего исследования.

Благоприятный эффект клопидогреля был продемонстрирован независимо от получения неотложного и длительного лечения другими сердечно-сосудистыми средствами (такими как гепарин/низкомолекулярный гепарин, ингибиторы гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa, липидоснижающие препараты, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ). Эффективность клопидогреля не зависела от дозы АСК (75-325 мг 1 раз в сутки).

У пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST оценивали безопасность и эффективность клопидогреля в двух рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях CLARITY и COMMIT.

В исследование CLARITY были включены пациенты, у которых в течение последних 12 часов произошел ИМ с подъемом сегмента ST и была запланирована терапия тромболитическими средствами. Пациенты получали клопидогрель (300 мг нагрузочной дозы, затем – по 75 мг/сут) или плацебо, оба – в комбинации с АСК (нагрузочная доза – 150-325 мг, после чего – по 75- 162 мг/сут), фибринолитическим агентом и в случае необходимости – с гепарином. Дальнейшее наблюдение за пациентами продолжалось 30 дней. Первичной конечной точкой была окклюзия связанной с инфактом артерии, обнаруженная на ангиограмме перед выпиской из клиники, летальный исход или рецидив ИМ перед проведением коронарной ангиографии. Для пациентов, которым не проводилась ангиография, первичной конечной точкой был летальный исход или рецидив инфаркта миокарда до 8 суток или до выписки из клиники. В группе пациентов было 19,7 % женщин, 29,2 % пациентов ≥ 65 лет. В общем 99,7 % пациентов получали фибринолитики (фибриноспецифические – 68,7 %, фибринонеспецифические – 31,1 %), 89,5 % – гепарин, 78,7 % – бета-блокаторы, 54,7 % – ингибиторы АПФ и 63 % – статины.

Первичной конечной точки достигли 15 % пациентов из группы, получавшей клопидогрель, и 21,7 % из группы, получавшей плацебо. Таким образом, абсолютное снижение составило 6,7 % и с преимуществом 36 % в пользу клопидогреля, в основном в связи с уменьшением случаев развития окклюзии артерии, связанной с инфарктом. Такое преимущество наблюдалось во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, распределенных по возрасту, полу, локализации инфаркта и видом получаемой терапии фибринолитиками или гепарином.

Двухфакторный дизайн исследования COMMIT включал пациентов, у которых в течение последних 24 часов наблюдалось возникновение симптомов, которые позволяют заподозрить ИМ, что подтверждается отклонениями от нормы показателей ЭКГ (например, подъем или депрессия сегмента ST, или блокада левой ножки пучка Гиса). Пациенты получали клопидогрель (75 мг/сут) или плацебо в сочетании с АСК (162 мг/сут) в течение 28 дней или до выписки из больницы. Комбинированными первичными конечными точками был летальный исход по любой причине и первый рецидив инфаркта миокарда, инсульт или летальный исход. В группе пациентов было 27,8 % женщин, 58,4 % пациентов ≥ 60 лет (26 % ≥ 70 лет) и 54,5 % пациентов, получавших фибринолитики.

Клопидогрель статистически достоверно снижал относительный риск развития летального исхода по какой-либо причине на 7 % и относительный риск комбинации рецидива инфаркта, инсульта или летального исхода на 9 %, при этом относительное и абсолютное снижение составило 0,5 % и 0,9 % соответственно. Такой эффект наблюдался у пациентов разного возраста и пола независимо от приема фибринолитиков и наблюдался в течение первых 24 часов.

Фибрилляция предсердий. В исследование ACTIVE-W и ACTIVE-A, которые были отдельными исследованиями в рамках программы ACTIVE, были включены пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП), которые имели по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых нарушений. Основываясь на критериях включения в исследование, врачи привлекали пациентов к исследованию ACTIVE-W, если они были кандидатами на получение терапии антагонистами витамина К (АВК) (например варфарином). В исследование ACTIVE-A были включены пациенты, которые не могли получать АВК-терапию из-за противопоказаний или нежелания получать это лечение.

Исследование ACTIVE-W продемонстрировало, что антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К была более эффективной, чем лечение клопидогрелем и АСК.

Исследование ACTIVE-A было многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, в котором сравнивали

клопидогрель 75 мг в сутки + АСК с плацебо + АСК. Рекомендуемая доза АСК составляла от 75 до 100 мг в сутки. Пациенты получали лечение в течение периода до 5 лет.

Пациенты, рандомизированные в программу ACTIVE, имели документально подтвержденную ФП, то есть постоянную форму ФП или по меньшей мере 2 эпизода пароксизмальной ФП в течение последних 6 месяцев, и по крайней мере один из таких факторов риска: возраст от 75 лет или возраст от 55 до 74 лет и/или сахарный диабет, требующий медикаментозного лечения, или документально подтвержденный перенесенный ИМ, или документально подтвержденную ишемическую болезнь сердца; предшествующее лечение по поводу системной артериальной гипертензии; ранее перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), системная эмболия без поражения структур ЦНС; дисфункция левого желудочка с показателем фракции выброса левого желудочка <45 % или документально подтвержденное заболевание периферических сосудов. Средний балл по шкале CHADS2 составлял 2 (в пределах 0–6).

К основным критериям исключения пациентов из исследования принадлежали документально подтвержденная язвенная болезнь в течение последних 6 месяцев; внутримозговое кровотечение в анамнезе, серьезная тромбоцитопения (количество тромбоцитов <50 × 109/л); потребность в применении клопидогреля или пероральных антикоагулянтов (ПАК) или непереносимость какого-либо из этих двух веществ.

73 % пациентов, включенных в исследование ACTIVE-A, не могли получать АВК в связи с выводами врача, из-за невозможности проведения мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), вследствие склонности к падению или травмы головы, или наличия специфического фактора риска возникновения кровотечения; в отношении 26 % пациентов решение врача основывалось на нежелании пациента получать АВК.

41,8 % пациентов составляли женщины. Средний возраст составлял 71 год, 41,6 % пациентов были старше 75 лет. В общем 23 % больных получали антиаритмические средства, 52,1 % – бета-блокаторы, 54,6 % – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и 25,4 % – статины.

Количество пациентов, достигших первичной конечной точки (время до первого возникновения инсульта, ИМ, системной эмболии без поражения структур ЦНС или летального исхода), составила 22,1 % в группе пациентов, получавших клопидогрель + АСК, и 24, 4 % в группе плацебо + АСК (относительное снижение риска на 11,1 %), прежде всего из-за значительного снижения частоты развития инсультов. Инсульты возникли у 7,8 % пациентов, получавших

клопидогрель + АСК, и у 10,8 % пациентов, получавших плацебо + АСК (относительное снижение риска на 28,4 %).

Дети. В исследовании с повышением доз, проводившееся с участием новорожденных или младенцев в возрасте до 24 месяцев с риском возникновения тромбоза (PICOLO), клопидогрель применяли в последовательных дозах 0,01, 0,1 и 0,2 мг/кг новорожденным и младенцам и в дозе 0,15 мг/кг только новорожденным. При дозе 0,2 мг/кг средний показатель ингибирования агрегации тромбоцитов составил 49,3 % (5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов), что было сопоставимо с таковым у взрослых, получавших копидогрель в дозе 75 мг/сутки.

В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием параллельных групп (CLARINET) детей (новорожденных и младенцев) с врожденным пороком сердца цианотичного типа, которым проводили паллиативную операцию по созданию системно-легочного артериального шунта, были рандомизированы для получения клопидогреля 0,2 мг/кг или плацебо с одновременным проведением сопутствующей базовой терапии к моменту проведения второго этапа операции. Среднее время между проведением паллиативной операции по созданию шунта и первым введением исследуемого препарата составляло 20 дней. Примерно 88 % пациентов одновременно получали АСК (от 1 до 23 мг/кг/сутки). Достоверных различий между группами по достижению первичной комбинированной конечной точки, которая состояла из летальных случаев, тромбоза шунта или проведения хирургического вмешательства на сердце до 120 дня жизни после возникновения события, вызванного тромбозом, не наблюдалось и составляло 19,1 % в группе клопидогреля и 20,5 % в группе плацебо (см. раздел «Способ применения и дозы»). Наиболее частой побочной реакцией как в группе клопидогреля, так и в группе плацебо было развитие кровотечения, однако достоверных различий между группами по частоте ее возникновения обнаружено не было. Во время дальнейшего долгосрочного периода наблюдения за побочными явлениями 26 пациентов, у которых шунт оставался на момент достижения 1-летнего возраста, получали клопидогрель до достижения 18-месячного возраста. Во время этого периода наблюдения профиль безопасности препарата не менялся.

В исследованиях CLARINET и PICOLO использовали восстановленный раствор клопидогреля. В исследовании относительной биодоступности у взрослых восстановленный раствор клопидогреля продемонстрировал аналогичную степень и немного более высокую скорость абсорбции основного циркулирующего (неактивного) метаболита по сравнению с зарегистрированной таблетированной формой препарата.

Фармакокинетика

Всасывание. После перорального приема однократной и многократных доз 75 мг в сутки клопидогрель быстро всасывается. Средняя пиковая концентрация неизмененного клопидогреля в плазме крови (около 2,2-2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг перорально) достигалась примерно через 45 минут после приема. Абсорбция составляет не менее 50 %, учитывая экскрецию метаболитов клопидогреля с мочой.

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

Метаболизм. Клопидогрель экстенсивно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo существует два основных пути его метаболизма: один – с участием эстераз, что приводит к гидролизу с образованием неактивной производной карбоновой кислоты (которая составляет 85 % всех метаболитов, циркулирующих в плазме), а другой – с привлечением ферментов системы цитохрома P450. Сначала клопидогрель превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрель. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловая производная – 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 (тиоловая производная), который был выделен in vitro, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, тем самым препятствуя агрегации тромбоцитов.

Выведение. Через 120 часов после приема внутрь меченого 14C-клопидогреля у человека приблизительно 50 % дозы выводилось с мочой и около 46 % с калом. После перорального приема разовой дозы 75 мг период полувыведения клопидогреля составляет около 6 часов. Период полувыведения основного (неактивного) метаболита, циркулирующего в крови, составляет 8 часов после однократного и многократного применения 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 две нефункциональные 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, соответствующих определенному типу метаболизма CYP2C19 (сверхбыстрый, интенсивный, промежуточный и сниженный), оценивали фармакокинетику и антитромбоцитарные эффекты при применении дозы 300 мг с последующим приемом дозы 75 мг в 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 подавления агрегации тромбоцитов (ПАТ) между лицами с сверхбыстрым, интенсивным и промежуточным метаболизмом. У лиц с пониженным метаболизмом концентрация активного метаболита в крови уменьшилась 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 ПАТ (5 мкМ АДФ) составил 24 % (24 часа) и 37 % (день 5) по сравнению с ПАТ 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 ПАТ составили 32 % (24 часа) и 61 % (день 5), которые были выше, чем у лиц с пониженным метаболизмом, получавших дозы 300 мг/75 мг, и подобными показателям, полученным 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 метаанализе 6 исследований с учетом показателей равновесного состояния пациентов, получавших

клопидогрель, 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 ПАТ составила 5,9 % и 21,4 % соответственно по сравнению с лицами с интенсивным метаболизмом.

Влияние генотипа CYP2C19 на клинические результаты у пациентов, получавших клопидогрель, в ходе проспективных рандомизированных контролируемых исследований не изучалось. Однако был проведен целый ряд ретроспективных анализов с целью оценки этого эффекта у пациентов, получавших клопидогрель, для которых существуют результаты генотипирования: CURE, CLARITY-TIMI 28, TRITON-T1MI 38, и ACTIVE-A. 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 исследовали в нижеприведенных особых категориях пациентов.

Почечная недостаточность. После регулярного применения 75 мг клопидогреля в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5–15 мл/в минуту) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выраженным (25 %) по сравнению с таким же 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 ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых добровольцев. Среднее удлинение 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, которые чаще всего наблюдались во время доклинических исследований на животных, были изменения со стороны печени. Они появлялись при введении доз, которые 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 терапевтических доз 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, эрозивное поражение 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.

Клопидогрель 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 клопидогрель приводил к незначительной задержке развития потомства. Специальные фармакокинетические исследования с радиоактивно меченым клопидогрелем

доказали, что исходное вещество и его метаболиты проникают в грудное молоко. Следовательно, нельзя исключать как непосредственного влияния препарата на потомство (незначительное токсическое действие), так и опосредованного воздействия (вследствие ухудшения вкусовых качеств молока).

Показания

Вторичная профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:

- больных, 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 у которых диагностировано заболевание периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей);
- 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. Клопидогрель в комбинации с АСК показан взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, которые имеют по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий, у которых существуют противопоказания к лечению антагонистами витамина К (АВК) и которые имеют низкий риск возникновения кровотечений, для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, в том числе инсульта.

Для получения дополнительной информации см. раздел «Фармакологические свойства».

Противопоказания

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Лекарственные средства, применение которых сопровождается повышением риска кровотечений. Вследствие потенциального аддитивного эффекта существует повышенный риск геморрагических осложнений, поэтому одновременное применение таких лекарственных средств с клопидогрелем требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»).

Пероральные антикоагулянты. Одновременное применение клопидогреля 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 (МНО) 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 гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Клопидогрель следует с осторожностью назначать пациентам, которые получают ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (см. раздел «Особенности применения»).

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибиторного действия клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрель усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако одновременное применение 500 мг АСК 2 раза в сутки в течение одного дня не вызывало значимого увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие приема клопидогреля. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»). Несмотря на это, клопидогрель и АСК совместно применяли до 1 года (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Гепарин. По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, клопидогрель не требовал корректировки дозы гепарина и не изменял действие гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не меняло ингибирующего действия 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, фибриноспецифических или фибринонеспецифических тромболитических агентов и гепарина была исследована с участием пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина с АСК (см. раздел «Побочные реакции»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В ходе клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, 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 ли 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). Необходимо с осторожностью применять одновременно СИОЗС с клопидогрелем из-за того, что СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск возникновения кровотечений.

Одновременное применение других препаратов. Поскольку клопидогрель 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. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

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

Ингибиторы протонной помпы (ИПП). Омепразол в дозе 80 мг 1 раз в сутки при сопутствующем применении с клопидогрелем или в пределах 12 часов между приемами этих двух препаратов снижал концентрацию активного метаболита в крови на 45 % (нагрузочная доза) и на 40 % (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением подавления агрегации тромбоцитов на

39 % (нагрузочная доза) и на 21 % (поддерживающая доза). Ожидается, что в аналогичное взаимодействие с клопидогрелем будет вступать и эзомепразол.

По результатам обсервационных и клинических исследований получены противоречивые данные о клинических последствиях этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий. В качестве меры предосторожности 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 концентрации активного метаболита в плазме уменьшились на 20 % (нагрузочная доза) и на 14 % (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением среднего показателя подавления 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, Н2-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 фенобарбиталом 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 Р450 2С9. Это может потенциально повышать уровни в плазме таких лекарственных средств как фенитоин и толбутамид и НПВП, которые метаболизируются с помощью цитохрома Р450 2С9. 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 клопидогрель увеличивает экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования in vitro продемонстрировали, что это увеличение экспозиции репаглинида обусловлено ингибированием фермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом 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 проводили. 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.

Особенности применения

Кровотечение и гематологические расстройства. Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных реакций 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, клопидогрель следует применять с осторожностью 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 НПВП, включая 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 это 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 врачу (в т.ч. стоматологу) о том, что они принимают клопидогрель, перед назначением им любой операции или перед применением нового лекарственного средства. Клопидогрель удлиняет продолжительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

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

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Очень редко наблюдались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (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 является потенциально опасным состоянием, которое может привести к летальному исходу и поэтому требует немедленного лечения, в том числе проведения плазмафереза.

Приобретенная гемофилия. Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после применения клопидогреля. В случае подтвержденного отдельного увеличения АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), которая сопровождается или не сопровождается кровотечением, вопрос о диагностировании приобретенной гемофилии должен быть рассмотрен. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать необходимое лечение; применение клопидогреля таким пациентам следует прекратить.

Недавно перенесенный ишемический инсульт. Из-за недостаточности данных не рекомендуется назначать клопидогрель в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: у пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме и менее выраженный антитромбоцитарный эффект при применении рекомендованных доз клопидогреля.

Поскольку клопидогрель 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. Однако клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры предосторожности 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 фермента CYP2C8. Необходимо соблюдать осторожность пациентам, которые получают одновременно клопидогрель и лекарственные средства, являющиеся субстратами фермента CYP2C8 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перекрестная гиперчувствительность тиенопиридинов. Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе гиперчувствительности к другим тиенопиридинам (таким как клопидогрель, тиклопидин, прасугрель), потому что поступали сообщения о перекрестной гиперчувствительности тиенопиридинов. 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, имевшие 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 относительно 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 клопидогрель следует назначать с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Одна таблетка препарата Тромбонет-Фармак содержит 3,3 мг масла касторового гидрогенизированного, которое может вызвать расстройство желудка и диарею.

Особые предостережения по удалению остатков и отходов. Любой неиспользованный препарат или отходы нужно уничтожить в соответствии с местными требованиями.

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Из-за отсутствия клинических данных о применении клопидогреля в период беременности препарат 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. подраздел «Доклинические данные по безопасности»).

Кормление грудью. Неизвестно, экскретируется ли клопидогрель в грудное молоко человека. В исследованиях на животных было показано, что он экскретируется в грудное молоко, поэтому во время лечения препаратом Тромбонет-Фармак кормление грудью следует прекратить.

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

Способ применения и дозы

Взрослые, в т.ч. пациенты пожилого возраста. Тромбонет-Фармак принимать 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 клопидогрелем 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, рекомендуется не превышать дозу ацетилсалициловой кислоты 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.

Больным с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST клопидогрель принимать по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с однократной нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, с применением тромболитических препаратов или без них. Лечение больных старше 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 применения комбинации клопидогреля с АСК более 4 недель при этом заболевании не изучалась.

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрель применять в однократной суточной 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 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, пациент должен принимать следующую очередную дозу в обычное время и не удваивать дозу с целью 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

Клопидогрель не следует применять детям, поскольку нет данных об эффективности препарата для этой возрастной категории пациентов (см. раздел «Фармакодинамика»).

Передозировка

При передозировке клопидогреля возможно удлинение времени кровотечения с последующими осложнениями. В случае возникновения кровотечения рекомендуется симптоматическое лечение.

Антидот фармакологической активности клопидогреля неизвестен. При необходимости немедленной корректировки удлиненного времени кровотечения действие клопидогреля может быть прекращено путем переливания 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 12000 человек курс лечения длился 1 год и дольше). Клинически значимые побочные действия, которые наблюдались в исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, описаны ниже. В исследовании CAPRIE действие клопидогреля в дозе 75 мг в сутки целом было сопоставимо с действием АСК в дозе 325 мг в сутки независимо от возраста, пола или расы больных.

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

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

В исследовании CAPRIE у пациентов, получавших клопидогрель 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 больших кровотечений при применении комбинации клопидогрель + 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 в течение 5 дней до операции аортокоронарного шунтирования, частота возникновения этого явления составила 9,6 % в группе клопидогрель + АСК и 6,3 % в группе плацебо + АСК.

В исследовании CLARITY наблюдалось общее повышение частоты возникновения кровотечений в группе, принимавшей клопидогрель + АСК, по сравнению с группой, получавшей плацебо + АСК. Частота возникновения большого

кровотечения была подобной в обеих группах. Эта величина была устойчивой в подгруппах пациентов, которые отличались по начальным параметрам и типу фибринолитика или гепаринотерапии.

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

В исследовании ACTIVE-A частота возникновения крупных кровотечений была выше в группе, получавшей клопидогрель + 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 клопидогрель + АСК, 3,5 % в группе плацебо + АСК), в основном желудочно-кишечные кровотечения (3,5 % против 1,8 %). Наблюдалось увеличение количества внутричерепных кровотечений в группе клопидогрель + 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 клопидогрель + 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 лекарственного средства в клинической практике, приведены в таблице ниже. Побочные реакции распределены по системе «Орган-класс», 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 указаны в порядке снижения их проявлений.

Система «Орган-Класс»	Часто	Нечасто	Редко	Очень ред неизв

Со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения, лейкоцитопения, эозинофилия	Нейтропения, включая тяжелую нейтропению	Тромботич тромбоцит ческая пур (см. раздел «Особенно применени апластичес анемия, панцитопе агранулоц тяжелая тромбоцит приобрете гемофилия гранулоцит анемия
Со стороны сердца				Коунис-си (вазоспаст аллергичес стенокарди ческий ин миокарда) следствие повышенн чувствител клопидогр

Со стороны иммунной системы				Сывороточ болезнь, анафилакт реакции, перекрест гиперчувст ность тиенопири (таких как тиклопиди прасугрел раздел «Ос применени
Психические расстройства				Галлюцина спутаннос
Со стороны нервной системы		Внутри-черепные кровотечения (в некоторых случаях – с летальным исходом), головная боль, парестезии, головокружение		Изменение
Со стороны органов зрения		Кровоизлияние в область глаза (конъюнкти-вальная, окулярная, ретинальная)		
Со стороны органов слуха и лабиринта			Вертиго	
Со стороны сосудов	Гематома			Тяжелое кровоизлия кровотечен операцион васкулит, артериальн гипотензия

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение			Кровотече респиратор (кровохарк легочное кровотечен бронхоспаз интерстиц пневмонит эозинофил пневмония
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Желудочно-кишечное кровотечение, диарея, абдоминальная боль, диспепсия	Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм	Ретроперитонеальное кровоизлияние	Желудочно кишечные ретроперит кровотечен летальным панкреати частности или лимфо стоматит
Со стороны гепатобилиарной системы				Острая печ недостаточ гепатит, ан результаты показателе печени

Со стороны кожи и подкожных тканей	Подкожное кровоизлияние	Сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура)		Буллезный (токсическ эпидермал некролиз, Стивенса-Д мультифор эритема, о генерализо экзантемат пустулез (О ангионевро отек, эрите сыпь, крап медикамен синдром гиперчувст ности, медикамен высыпания эозинофил системным проявлени (DRESS-си эритематоз эксфолиат высыпания плоский ли
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Гинекомастия	
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани				Костно-мы кровоизли (гемартроз артралгия,

Со стороны почек и мочевыводящих путей		Гематурия		Гломерулон повышение креатинин
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Кровотечение в месте инъекции			Лихорадка
Изменения в результатах лабораторных исследований		Удлинение времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов		

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях 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 побочных реакциях через национальные системы сообщений.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.