

Состав

действующее вещество: клопидогрел;

1 таблетка содержит клопидогреля бисульфата 97,86 мг, что эквивалентно клопидогреля 75 мг

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, глицерин дибегенат, тальк

оболочка: Opadry II 85G34669 розовый (спирт поливиниловый, тальк, макрогол 3350, лецитин, титана диоксид (E 171), железа оксид красный (E172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: розовые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «И» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы агрегации тромбоцитов, кроме гепарина.

Код АТХ В01А С04.

Фармакодинамика

Механизм действия. Клопидогрел относится к пролекарства, один из метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Клопидогрел метаболизируется ферментами CYP450 с образованием активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов. Активный метаболит клопидогреля селективно подавляет связывание аденозиндифосфату (АДФ) с его тромбоцитарным рецептором P2Y₁₂ и следующую опосредованную АДФ активацию комплекса гликопротеина GPIIb / IIIa, угнетая таким образом агрегацию тромбоцитов. Вследствие необратимого связывания воздействие оказывается на тромбоциты на всю продолжительность их существования (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов соответствует скорости их обновления. Агрегация тромбоцитов, вызванная другими агонистами, чем АДФ, также подавляется путем блокады амплификации активации тромбоцитов путем высвобождения АДФ.

Поскольку активный метаболит образуется при участии ферментов CYP450, среди которых полиморфные или те, что ингибируются другими препаратами, не у всех пациентов может быть достигнуто адекватное угнетение агрегации тромбоцитов.

Фармакодинамические эффекты. С первого дня применения лекарственного средства в повторных суточных дозах 75 мг оказывается существенное замедление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это действие прогрессивно усиливается и стабилизируется между третьим и седьмым 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.

Известно, что клопидогрел существенно снижает частоту новых ишемических явлений (общая конечная точка для инфаркта миокарда, ишемического инсульта и летального исхода от сосудистого заболевания) по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) эффективность клопидогреля не зависит от применения комбинированной терапии (например, гепарина, антагонистов GPIIb / IIIa рецепторов тромбоцитов, фибринолитиками, гиполипидемических средств, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ), дозы АСК (75-325 мг 1 раз в сутки), а также от возраста и пола.

Фармакокинетика

Всасывания. После приема разовой и многократных доз 75 мг / сут клопидогрел быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме неизмененного клопидогреля (около 2,2-2,5 нг / мл после однократной дозы 75 мг перорально) достигались примерно через 45 минут после приема. Абсорбция составляет не менее 50% по данным экскреции метаболитов клопидогреля с мочой.

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

Метаболизм. Клопидогрел экстенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* существует два основных пути его метаболизма: один происходит с участием эстераз и приводит к гидролизу с образованием неактивной производной карбоновой кислоты (которая составляет 85% от всех метаболитов, циркулирующих в плазме крови), а в другой вовлечены ферменты системы цитохрома P450. Сначала клопидогрел превращается в промежуточный

метаболит 2-оксо-клопидогрел. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловый производная клопидогреля - активный метаболит. Этот активный метаболит образуется преимущественно с помощью фермента CYP2C19, с участием нескольких других ферментов системы CYP - CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный метаболит клопидогреля (тиоловый производная), который был выделен *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, тем самым препятствуя агрегации тромбоцитов.

Стах активного метаболита в два раза выше после приема однократной нагрузочной дозы 300 мг, чем данный показатель после 4 дней приема 75 мг поддерживающей дозы.

Стах достигается в течение 30 до 60 минут после приема.

Вывод. Через 120 часов после приема меченого 14C-клопидогреля у человека примерно 50% метки выводилось с мочой и около 46% - с калом. После приема разовой дозы 75 мг период полувыведения клопидогреля составляет около 6:00. Период полувыведения основного (неактивного) метаболита, циркулирующего в крови, составляет 8:00 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 ответственны за большинство аллелей, ослабляют функцию у пациентов европеоидной (85%) и монголоидной (99%) рас с пониженным метаболизмом. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или ослабленным метаболизмом, встречаются значительно реже. К ним относятся CYP2C19 * 4, * 5, * 6, * 7 и * 8. Пациент с пониженным метаболизмом имеет два нефункциональных аллели, как указано выше. Согласно опубликованным данным генотипы CYP2C19, которые соответствуют пониженному метаболизму, присутствуют у 2% пациентов европеоидной расы, 4% пациентов негроидной расы и 14% пациентов монголоидной расы. Сейчас существуют тесты, которые позволяют определить генотип CYP2C19.

Согласно данным по применению клопидогреля в дозе 300 мг с последующим приемом дозы 75 мг / сут, а также дозы 600 мг с последующим приемом дозы 150 мг / сут в течение 5 дней (до достижения стабильного состояния) у пациентов с различными типами метаболизма CYP2C19 (сверхбыстрым, интенсивным,

промежуточным и сниженным) не выявлено существенных различий в показателях концентрации активного метаболита в крови и средних показателях подавление агрегации тромбоцитов (ПАО) между лицами с сверхбыстрым, интенсивным и промежуточным метаболизмом. У лиц с пониженным метаболизмом концентрация активного метаболита в крови уменьшилось на 63-71% по сравнению с лицами с интенсивным метаболизмом. После применения режима дозирования 300 мг / 75 мг антиагрегационные эффекты у лиц с пониженным метаболизмом были менее выраженными, при этом средний показатель ПАО (5 мкм АДФ) составил 24% (24 часа) и 37% (день 5) по сравнению с ПАО 39% (24 часа) и 58% (день 5) у лиц с интенсивным метаболизмом и 37% (24 часа) и 60% (день 5) у лиц с промежуточным метаболизмом. Когда лицам с пониженным метаболизмом применяли режим дозирования 600 мг / 150 мг, концентрация активного метаболита в крови была выше, чем при применении режима дозирования 300 мг / 75 мг. Кроме того, показатели ПАО составляли 32% (24 часа) и 61% (день 5), были выше, чем у лиц с пониженным метаболизмом, которые получали дозы 300 мг / 75 мг, и подобными показателями, полученными в других группах, выделенных в зависимости от типа метаболизма CYP2C19, при применении режима дозирования 300 мг / 75 мг. По результатам доступных данных надлежащий режим дозирования для этой группы пациентов не был определен.

Аналогично результатам, приведенным выше, есть дополнительные данные, концентрация активного метаболита в крови уменьшалась на 28% у лиц с промежуточным метаболизмом и на 72% у лиц с пониженным метаболизмом; ингибирование агрегации тромбоцитов (5 мкм АДФ) также уменьшалось, при этом разница в показателях ПАО составила 5,9% и 21,4% соответственно по сравнению с лицами с интенсивным метаболизмом.

Есть данные, что при применении клопидогреля у лиц с промежуточным и сниженным метаболизмом показатели частоты возникновения сердечно-сосудистых событий (летальный исход, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стентов были значительно выше, чем у лиц с интенсивным метаболизмом. По другим данным, частота возникновения сердечно-сосудистых событий достоверно не отличалась в зависимости от особенностей метаболизма.

Поэтому можно сделать вывод, что ни один из известных анализов не включал достаточного количества пациентов для того, чтобы можно было выявить разницу в клинических результатах у пациентов с пониженным метаболизмом.

Особые категории пациентов. Фармакокинетику активного метаболита клопидогреля не исследовалась в нижеприведенных особых категориях пациентов.

Почечная недостаточность. После регулярного применения 75 мг клопидогреля в сутки пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-15 мл / мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выраженным (25%) по сравнению с таким же эффектом у здоровых добровольцев, а время кровотечения был продлен 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 пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых добровольцев. Среднее увеличение времени кровотечения также было одинаковым в обеих группах.

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

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

При введении высоких доз клопидогреля крысам и обезьянам-бабуинам наблюдалась плохая желудочная переносимость препарата (возникал гастрит, эрозивно поражения желудка и / или рвота).

При введении клопидогреля мышам в течение 78 недель и крысам в течение 104 недель в дозах до 77 мг / кг в сутки (что почти в 25 раз превышали терапевтическую дозу 75 мг / сут клопидогреля 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 одной генотоксического действия лекарственного средства.

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

Показания

Вторичная профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых

- У пациентов, перенесших инфаркт миокарда (начало лечения - через несколько дней, но не позднее чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения - через 7 дней, но не позднее чем через 6 месяцев после возникновения) или у которых диагностированы заболевания периферических артерий (поражение артерий и атеротромбозом сосудов нижних конечностей)
- У пациентов 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 пациентов, которые получают стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий. Клопидогрел в комбинации с АСК показан взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, которые имеют по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий, в 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 «Фармакодинамика».

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Острое кровотечение (например, в случае язвенной болезни или внутричерепного кровоизлияния).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Взаимодействие с усиленной противовирусной терапией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Снижение влияния активного метаболита клопидогреля и снижение ингибирования тромбоцитов было продемонстрировано у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию (АРТ), усиленную ритонавиром или кобицистатом

Несмотря на то, что клиническая значимость этих результатов является неопределенной, существуют спонтанные сообщения о ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших усиленную АРТ и перенесли повторные окклюзионные явления после деобструкции или тромботические явления при погрузочного лечения клопидогрелем. При одновременном применении с ритонавиром экспозиция клопидогреля и среднее ингибирования тромбоцитов могут снижаться. Поэтому не следует одновременно применять клопидогрел с усиленной АРТ.

Лекарственные средства, применение которых сопровождается повышением риска кровотечений. Через потенциальный аддитивный эффект существует повышенный риск геморрагических осложнений, поэтому одновременное применение таких лекарственных средств с клопидогрелем требует осторожности (см. Раздел «Особенности применения»).

Пероральные антикоагулянты. Одновременное применение Клопидогрел-Тева с оральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения (см. Раздел «Особенности применения»). Хотя применение клопидогреля в дозе 75 мг / сут 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. Клопидогрел следует с осторожностью назначать пациентам, которые одновременно применяют ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb, / IIIa (см. Раздел «Особенности

применения»).

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибиторной 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 значительного увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие приема клопидогреля. Поскольку возможна фармакодинамическая взаимодействие между клопидогрелем и АСК с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих лекарственных средств требует осторожности (см. Раздел «Особенности применения»). Несмотря на это, есть опыт совместного применения клопидогреля и АСК до 1 года (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Гепарин. По имеющимся данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, клопидогрель не нуждался коррекции дозы гепарина и не изменял действие гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не меняло ингибирующего действия клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможна фармакодинамическая взаимодействие между клопидогрелем и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства. Безопасность одновременного применения клопидогреля, фибриноспецифичных или фибринонеспецифичных тромболитических агентов и гепарин оценивалась у пациентов с острым инфарктом миокарда: частота развития клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина в сочетании с АСК (см. Раздел «Побочные реакции»).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). 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 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) влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск кровотечений, поэтому необходимо

соблюдать осторожность при их одновременном применении с клопидогрелом.

Одновременное применение других лекарственных средств. Поскольку клопидогрел превращается в активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, скорее всего, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме крови. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры пресечения следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»).

До умеренных или мощных ингибиторов CYP2C19 принадлежат омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол, эфавиренз.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП). Омепразол в дозе 80 мг 1 раз в сутки при одновременном применении с клопидогрелом (как при одновременном приеме, так и при 12-часовом интервале между приемами этих препаратов) снижал концентрацию активного метаболита в крови на 45% (нагрузочная доза) и на 40% (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением подавление агрегации тромбоцитов на 39% (нагрузочная доза) и 21% (поддерживающая доза). Ожидается, что в аналогичную взаимодействие с клопидогрелом вступать и эзомепразол.

Данные о клинических последствий этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных сердечно-сосудистых событий противоречивы. В качестве меры пресечения не следует одновременно с клопидогрелом 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 плазматические концентрации активного метаболита уменьшились на 20% (нагрузочная доза) и на 14% (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением среднего показателя подавление агрегации тромбоцитов на 15% и 11% соответственно. Полученные результаты указывают на возможность одновременного применения клопидогреля и пантопразола.

Нет доказательств того, что другие лекарственные средства, уменьшающие выработку кислоты в желудке, такие как, например, H₂-блокаторы (за исключением циметидина, который является ингибитором CYP2C9) или

антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля.

Комбинация с другими лекарственными средствами. 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

Карбоксильные метаболиты клопидогреля могут подавлять активность цитохрома P450 2C9. Это может потенциально повышать уровни в плазме крови таких лекарственных средств как фенитоин и толбутамид и НПВП, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450 2C9. Данные исследования CAPRIE показали, что фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются CYP2C9, можно безопасно назначать с клопидогрелем.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами CYP2C8. Было показано, что клопидогрел увеличивает экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования in vitro показали, что это увеличение экспозиции репаглинида обусловлено ингибированием фермента CYP2C8 глюкуроновой метаболит клопидогреля. Учитывая риск увеличения концентрации в плазме крови одновременное применение клопидогреля и лекарственных средств, которые выводятся из организма преимущественно с помощью метаболизма, опосредованного ферментом CYP2C8 (например, 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 известно, что у пациентов, которые одновременно с клопидогрелем применяли другие препараты, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, средства, снижающие уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, противодиабетические средства (включая инсулин), противозастывающие средства и антагонисты GPIIb / IIIa, не отмечалось 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, клопидогрел следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb / IIIa или НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, или СИОЗС и других лекарственных средств, которые могут повышать риск кровотечения (например, пентоксифиллин). 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 антитромбоцитарных эффект является временно нежелательным, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачу (в т.ч. стоматолога) о том, что они принимают клопидогрел перед назначением им любой операции или перед применением нового лекарственного средства. Клопидогрел удлиняет продолжительность кровотечения, поэтому его следует с осторожностью применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазной).

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

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Очень редко наблюдались случаи ТТП после применения клопидогреля, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП является потенциально опасным состоянием, которое может привести к летальному исходу и поэтому требует немедленного лечения, в том числе и проведение плазмафереза.

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

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

У пациентов с недавно перенесенной транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом и имеющих высокий риск повторных ишемических событий, применение комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогреля показало повышение частоты развития сильных кровотечений. Поэтому данную комбинацию следует применять с осторожностью, кроме клинических ситуаций, где данная комбинация доказала свою пользу.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19). Фармакогенетика у пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме крови и менее выраженный антитромбоцитарных эффект. Сейчас существуют тесты, позволяющие выявить генотип CYP2C19 у пациента.

Поскольку клопидогрел превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение лекарственных средств, снижающих активность этого фермента, скорее всего, приведет к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме крови. Однако клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры пресечения следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. Разделы «Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Субстраты CYP2C8. Необходимо с осторожностью назначать клопидогрел с лекарственными средствами, являются субстратами CYP2C8 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перекрестные реакции между тиенопиридины. Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе повышенной чувствительности к другим тиенопиридинов (таких как клопидогрел, тиклопидин, прасугрель), потому что поступали

сообщения о перекрестной аллергии между тиенопиридины (см. Раздел «Побочные реакции»). Тиенопиридины могут привести к развитию аллергических реакций от легкой до тяжелой степени, как сыпь, ангионевротический отек, или гематологических перекрестных реакций, таких как тромбоцитопения и нейтропения. У пациентов с развитием аллергических и / или гематологических реакций в анамнезе при применении одного из тиенопиридинов повышается риск развития подобных или других реакций при применении других тиенопиридинов. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом 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 лекарственного средства пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен, поэтому таким пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

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

Клопидогрел-Тева содержит лецитин (соевое масло). Поэтому пациентам с гиперчувствительностью к арахиса или сои данное лекарственное средство не следует применять.

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Поскольку нет клинических данных о применении клопидогреля в период беременности, нежелательно назначать беременным женщинам (меры предосторожности).

Опыты на животных не выявили прямого или опосредованного отрицательного влияния на течение беременности, развитие эмбриона / плода, роды и постнатальное развитие.

Кормления грудью. Неизвестно, выводится клопидогрель в грудное молоко. Исследования на животных показали, что он выводится в молоко, поэтому во время лечения Клопидогрел-Тева кормления грудью следует прекратить.

Фертильность. Исследования на животных не выявили негативного влияния клопидогреля на фертильность.

Способ применения и дозы

Взрослые, в том числе пациенты пожилого возраста. Клопидогрел-Тева принимать внутрь по 75 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Лечение клопидогрелом пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) следует начинать с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать в дозе 75 мг 1 раз в сутки (с АСК в дозе 75-325 мг / сут).

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.

Пациентам с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST клопидогрел следует назначать 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 пациентов 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 комбинации клопидогреля с АСК более четырех недель при этом заболевании не изучали.

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

В случае пропуска дозы:

- если с момента, когда нужно было принимать очередную дозу, прошло меньше 12:00, 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 но 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

Клопидогрел не следует применять детям, поскольку нет данных об эффективности лекарственного средства 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 коррекции удлиненного времени кровотечения действие клопидогреля можно прекратить путем переливания тромбоцитарной массы.

Побочные реакции

Краткая характеристика профиля безопасности.

Безопасность применения клопидогреля исследована в более чем 44000 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, включая более 12000 пациентов, у которых курс лечения длился от 1 года. В исследовании CAPRIE действие клопидогреля в дозе 75 мг / сут в целом была сопоставимой с

действием АСК в дозе 325 мг / сут независимо от возраста, пола или расы пациентов.

Клинически значимые побочные действия, которые наблюдались в исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, описанные ниже.

Самой распространенной побочной реакцией, о которой сообщали в клинических и постмаркетинговых исследованиях, было кровотечение, чаще всего она возникала в первый месяц лечения.

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

В исследовании CURE не наблюдалось увеличения частоты возникновения крупных кровотечений при применении комбинации клопидогреля и АСК в течение 7 дней после проведения 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 клопидогрел с АСК и 6,3% в группе плацебо с АСК.

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

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

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

0,6% в соответствии).

При применении клопидогреля наблюдались побочные реакции, возникшие в ходе клинических исследований или были спонтанно зарегистрированы. Частоты побочных реакции классифицированы следующим образом: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто ($\geq 1 / 100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1 / 10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным). В рамках каждого системно-органный класса нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их проявлений.

Со стороны системы крови и лимфатической системы. Нечасто тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия. Редко нейтропения, включая тяжелую нейтропению. Очень редко тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. Раздел «Особенности применения»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны иммунной системы. *Очень редко сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции.* Частота неизвестна: перекрестная гиперчувствительность между тиенопиридины (такими как тиклопидин, прасугрель) (см. Раздел «Особенности применения»), аутоиммунный инсулиновый синдром, который может привести к тяжелой гипогликемии, в частности у пациентов с HLA DRA4 подтипом (чаще у японцев).

Со стороны психики. Очень редко галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы. Нечасто внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях - с летальным исходом), головная боль, парестезии, головокружение. Очень редко: изменение вкусового восприятия, агевзия.

Со стороны органов зрения. Нечасто: кровотечение в области глаза (конъюнктивы, очковая, ретинальная).

Со стороны органов слуха и лабиринта. Редко вертиго.

Со стороны сердца. Частота неизвестна: синдром Kounis («вазоспастическая аллергическая стенокардия» или «аллергический инфаркт миокарда») как следствие реакции гиперчувствительности к клопидогреля.

Со стороны сосудистой системы. Часто гематома. Очень редко: тяжелая кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения. Часто носовое кровотечение. Очень редко кровотечения из респираторных путей (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония.

Со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боль в животе, диспепсия. Нечасто язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм. Редко ретроперитонеальные кровотечения. Очень редко: желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения / кровоизлияние (с летальным исходом), панкреатит, колит (в частности язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей. Очень редко: острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки. Часто подкожное кровоизлияние / образования синяков. Нечасто: сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура). Очень редко буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез), ангионевротический отек, макулопапулезные, эритематозное или эксфолиативный сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай, медикаментозный синдром гиперчувствительности, медикаментозное высыпание с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Со стороны костно-мышечной системы. Очень редко скелетно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей. Нечасто гематурия. Очень редко гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

Общее состояние. Часто кровотечения в месте инъекции. Очень редко: лихорадка.

Репродуктивная система, нарушения со стороны молочных желез. Редко гинекомастия.

Исследования. Нечасто: удлинение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 9 блистеров в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Актавис ЛТД.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

BLB015, BLB 016 Булебел Индастриал дом., Г. Зейтун ZTN 3000, Мальта.

Источник инструкции

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