

## **Состав**

*действующее вещество:* клопидогрель;

1 таблетка содержит клопидогреля 75 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая; лактоза, моногидрат; крахмал прежелатинизированный; повидон; полиэтиленгликоль 6000; магния стеарат;

оболочка: смесь для пленочного покрытия Opadry II Pink (алюминиевые лаки очаровательный красный (E 129) и индигокармин (E 132); гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); лактоза, моногидрат; триацетин; полиэтиленгликоль; титана диоксид (E 171)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Антиагреганты.

Код АТХ В01А С04.

## **Фармакодинамика**

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

*Фармакодинамические эффекты.* С первого дня применения в повторных суточных дозах 75 мг препарата обнаруживается 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 длительность кровотечения возвращаются к начальному уровню в среднем через 5 дней после прекращения лечения.

## **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 приблизительно 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 ненасыщенной *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 неактивного производного карбоновой кислоты (которое составляет 85 % всех метаболитов, которые циркулируют в плазме крови), а другой – с вовлечением 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 <sup>14</sup>C-клопидогреля у человека приблизительно 50 % дозы выделялось с мочой и около 46 % – с калом. После перорального приема однократной 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, отличаются в зависимости от генотипа CYP2C19.

Аллель CYP2C19\*1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, в то время 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 гораздо 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, соответствующие пониженному метаболизму, встречаются у 2 % представителей народов Кавказа, 4 % пациентов негроидной расы и 14 % пациентов китайской национальности. Сейчас существуют тесты, которые дают возможность определить генотип CYP2C19.

Особые категории пациентов. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля не исследовалась у нижеперечисленных особых категориях пациентов.

*Почечная недостаточность.* После регулярного применения 75 мг клопидогреля в сутки у пациентов 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 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 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. Существуют ограниченные данные относительно пациентов монголоидной расы, позволяющие оценить клиническое значение генотипирования этого CYP.

## **Показания**

Вторичная профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:

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

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий.

Клопидогрель в комбинации с АСК назначают 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.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту лекарственного средства. 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 повышенным риском кровотечений. Через потенциальный аддитивный эффект существует повышенный риск геморрагических осложнений, поэтому одновременное применение таких лекарственных средств с клопидогрелем требует осторожности.

*Пероральные антикоагулянты.* Одновременное применение препарата с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения (см. раздел «Особенности применения»). Хотя применение клопидогреля в дозе 75 мг в сутки не изменяет фармакокинетический профиль S-варфарина или международное нормализованное соотношение (МНС) 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.* Атерокард следует с осторожностью назначать пациентам, которые получают ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (см. раздел «Особенности применения»).

*АСК.* Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибиторное действие 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 применения клопидогреля. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и АСК с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»). Несмотря на это, клопидогрель и АСК совместно применяли до 1 года.

*Гепарин.* По данным исследования, клопидогрель не требовал корректировки дозы гепарина и не изменял действие гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующее действие клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

*Тромболитические средства.* Безопасность одновременного применения клопидогреля, фибриноспецифических или фибринонеспецифических тромболитических агентов и гепаринов была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимого кровотечения была аналогичной той, что наблюдалась при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина с АСК.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).* Одновременное применение клопидогреля и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия исследований о взаимодействии препарата с другими НПВП до сих пор не установлено, повышается ли риск желудочно-кишечных кровотечений при применении со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в частности ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).* Необходимо с осторожностью одновременно применять СИОЗС с клопидогрелем, поскольку 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 крови. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве предосторожности следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19.

К препаратам, угнетающим 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 одновременном применении с клопидогрелем или в пределах 12 часов между приемами этих 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 обсервационного и клинического исследования получены противоречивые данные относительно клинических последствий этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий. В качестве предосторожности

не следует одновременно с клопидогрелем применять омепразол или эзомепразол.

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, H<sub>2</sub>-блокаторы или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля.

Комбинации с другими лекарственными средствами. Существуют данные, что были проведены клинические исследования 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 обнаружено не было. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля оставалась практически неизменной при одновременном применении с фенобарбиталом и эстрогеном.

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

Антацидные средства не влияют на уровень абсорбции клопидогреля.

Известно, что данные, полученные в ходе исследований микросом печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильные метаболиты клопидогреля могут угнетать активность цитохрома P450C<sub>9</sub>. Это может потенциально повышать уровень в плазме крови таких лекарственных средств как фенитоин и толбутамид и НПВП, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450C<sub>9</sub>. Несмотря на это, результаты исследований 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

увеличение экспозиции репаглинида обусловлено ингибированием фермента CYP2C8 глюкороновым метаболитом 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 (таких как репаглинид, паклитаксел), требует осторожности.

За исключением информации относительно взаимодействия со специфическими лекарственными средствами, приведенной выше, исследования по взаимодействию клопидогреля с лекарственными средствами, которые обычно назначают больным атеротромбозом, не проводили. Однако пациенты, принимавшие участие в клинических исследованиях клопидогреля, применяли одновременно другие препараты, включая диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, средства, снижающие уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты GPIIb/IIIa, без признаков клинически значимых побочных реакций.

*Антиретровирусная терапия (АРТ).* Снижение влияния активного метаболита клопидогреля и снижение ингибирования тромбоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию, усиленную ритонавиром или кобициклатом (АРТ). Хотя клиническая значимость этих выводов является неопределенной, наблюдались спонтанные сообщения о ВИЧ-инфицированных пациентах, получавших усиленную АРТ и перенесли повторные окклюзионные явления после деобструкции или тромботические явления при лечении клопидогрелем. Действие клопидогреля и среднего ингибирования тромбоцитов может быть уменьшена при одновременном применении ритонавира.

## **Особенности применения**

*Кровотечения 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 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, или другие лекарственные средства, такие как пентоксифиллин, применение которых



сопровождается повышенным риском 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 врачам (в том числе стоматологу) о том, что они принимают клопидогрель, перед назначением им любой операции или перед применением другого лекарственного средства. Клопидогрель увеличивает продолжительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

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

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

*Приобретенная гемофилия.* Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после применения клопидогреля. В случаях подтвержденного изолированного увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое 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 надлежащее лечение; применение клопидогреля таким пациентам следует прекратить.

*Недавно перенесенный ишемический инсульт.* Из-за недостаточных данных не рекомендуется назначать клопидогрель в первые 7 дней после острого

ишемического инсульта.

*Цитохром P450C19 (CYP2C19).* Фармакогенетика: у пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме крови и менее выраженный антитромбоцитарный эффект при применении рекомендованных доз клопидогреля.

Так как клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, наиболее вероятно приведет к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме крови. 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»).

*Субстраты фермента CYP2C8.* Необходимо соблюдать осторожность пациентам, которые получают одновременно клопидогрель и лекарственные средства, являющиеся субстратами фермента CYP2C8.

*Перекрестная повышенная чувствительность тиенопиридинов.* Пациентов следует проверить относительно наличия в анамнезе повышенная чувствительности к другим тиенопиридинам (таких как клопидогрель, тиклопидин, прасугрель), так как поступали сообщения о перекрестной повышенной чувствительности 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, которые имели в анамнезе аллергические реакции и/или гематологические реакции на один тиенопиридин, могут иметь повышенный риск развития той же или другой реакции на другой тиенопиридин. Рекомендуется мониторинг о наличии признаков повышенной чувствительности у пациентов с известной аллергией на тиенопиридины.

*Нарушения функции почек.* Терапевтический опыт применения клопидогреля пациентами с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Нарушения 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»).

*Вспомогательные вещества.* Лекарственное средство содержит лактозу. Пациенты с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы, не должны принимать этот препарат.

*Особые указания по уничтожению остатков и отходов.* Неиспользованный препарат или отходы нужно уничтожить в соответствии с местными требованиями.

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

Клопидогрель не влияет или имеет 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 нежелательно назначать препарат беременным женщинам (как мера предосторожности). опыты на животных не обнаружили прямого или опосредованного отрицательного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие.

*Период кормления грудью.* Неизвестно, экскретируется ли клопидогрель в грудное молоко человека. В исследованиях на животных было показано, что он проникает в грудное молоко, поэтому во время лечения препаратом 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 том числе пациенты пожилого возраста. Атерокард следует 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 следует начинать с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать дозой 75 мг 1 раз в сутки (с АСК в дозе 75–325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз АСК повышает риск кровотечения, не рекомендуется превышать дозу АСК 100 мг. Оптимальная длительность 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 следует 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 длительностью более 4 недель при этом заболевании не изучалась.

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрель следует применять в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Вместе с клопидогрелем следует начать и продолжать применение АСК (в дозе 75-100 мг в сутки).

В случае пропуска дозы:

- если с момента, когда необходимо было принять очередную дозу, прошло меньше 12 часов, пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а следующую дозу уже принять в обычное время;
- если прошло больше 12 часов, пациент должен принять 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 вероятностью возникновения геморрагического диатеза ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

## **Дети**

Клопидогрель не следует применять детям, так как нет данных относительно эффективности применения препарата для этой возрастной категории пациентов.

## **Передозировка**

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

рекомендуется симптоматическое лечение.

*Лечение.* Антидот фармакологической активности клопидогреля не известен. При необходимости быстрой коррекции удлиненного времени кровотечения действие клопидогреля может быть прекращено путем переливания тромбоцитарной массы.

## **Побочные реакции**

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения, лейкоцитопения, эозинофилия, нейтропения, включая тяжелую нейтропению, ТТП (см. раздел «Особенности применения»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия.

*Со стороны сердца:* коунис-синдром (вазоспастическая аллергическая стенокардия/ аллергический инфаркт миокарда) как следствие реакции повышенной чувствительности к клопидогрелю.

*Со стороны иммунной системы:* сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции; перекрестная повышенная чувствительность среди тиенопиридинов, таких как тиклопидин, прасугрель (см. раздел «Особенности применения»).

*Психические расстройства:* галлюцинации, спутанность сознания.

*Со стороны нервной системы:* внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях – с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение; изменение вкусового восприятия.

*Со стороны органов зрения:* кровоизлияние в участок глаза (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное).

*Со стороны органов слуха и лабиринта:* головокружение.

*Со стороны сосудов:* гематома; тяжелое кровоизлияние, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* носовое кровотечение; кровотечения респираторных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* желудочно-кишечное кровотечение, диарея, абдоминальная боль, диспепсия; язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; ретроперитонеальное

кровотечение; желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (в частности, язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* подкожное кровоизлияние; сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура); буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, мультиформная эритема), острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, медикаментозный синдром повышенной чувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эритематозная или эксфолиативная сыпь, экзема, плоский лишай.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* гинекомастия.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

*Со стороны почек и мочевыделительных путей:* гематурия; гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: кровотечение в месте инъекции, лихорадка.

*Изменения в результатах лабораторных исследований:* продление времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после одобрения лекарственного средства разрешительными органами есть важной процедурой. Это дает возможность 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**

3 года.

**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 7 блистеров в пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

**Источник инструкции**

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