

## **Состав**

*действующее вещество:* clopidogrel;

1 таблетка содержит клопидогреля бисульфата (клопидогреля гидросульфата) в пересчете на клопидогрель 75 мг

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая (Е 460) полиэтиленгликоль (полиэтиленгликоль 1500) (Е 1521) натрия кроскармеллоза; кальция стеарат, опадрай ИИ розовый, содержащий гипромеллоза, лактоза, титана диоксид (Е 171), триацетин, железа оксид красный (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с фаской.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Ингибиторы агрегации тромбоцитов за исключением гепарина. Код АТХ В01А С04.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия.* Клопидогрел 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 активной ингибирования агрегации тромбоцитов необходима биотрансформация клопидогреля. Клопидогрел также подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную другими агонистами, путем блокирования повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. Клопидогрел необратимо модифицирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Таким образом, тромбоциты, вошедшие 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 оказывается 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.

## **Фармакокинетика**

*Всасывания.* После приема разовой и многократных доз 75 мг клопидогрель быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови 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.* Клопидогрель 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.* Клопидогрель 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 неактивного производной карбоновой кислоты (которая составляет 85% от всех метаболитов, циркулирующих в плазме крови), а в другой вовлечены ферменты системы цитохрома P450. Сначала клопидогрель превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрель. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловый производная - активный метаболит. *In vitro* этот метаболический путь опосредованный ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный метаболит клопидогреля (тиоловый производная), который был выделен *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, тем самым препятствуя агрегации тромбоцитов.

*Вывод.* Через 120 часов после приема внутрь меченого <sup>14</sup>C-клопидогреля у человека приблизительно 50% дозы выводилось с мочой и около 46% из калом. После 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 два нефункциональных 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, которые позволяют определить генотип CYP2C19.

Особые категории пациентов. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля не исследовались в нижеприведенных особых категориях пациентов.

*Почечная недостаточность.* Существуют данные, что после регулярного применения 75 мг клопидогреля в сутки пациентами 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 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.* Существуют данные, что после регулярного приема 75 мг клопидогреля в сутки в течение 10 дней пациентами 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 СУР с точки зрения клинических результатов.

При применении у человека терапевтических доз клопидогреля никакого влияния на ферменты, участвующие в печеночном метаболизме, не наблюдали. Препарат не оказывает канцерогенного действия, генотоксического действия, не влияет на репродуктивную функцию, а также не оказывает тератогенного действия.

## **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 диагностирован заболевания периферических артерий (поражение артерий и атеротромбозом 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. 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 язва или внутричерепное кровоизлияние).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

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 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 отношение (МЧС) 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 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 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 в ходе клинических исследований.

*Гепарин.* Сообщалось, что по данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, клопидогрель не нуждался корректировки 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 клопидогрелом и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

*Тромболитические средства.* Существуют данные, что безопасность одновременного применения клопидогреля, фибриноспецифичных или фибринонеспецифичных тромболитических агентов и гепарина была исследована у больных 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).* Известно, что 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 циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), с клопидогрелем (см. Раздел «Особенности применения»).

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).*

Необходимо с осторожностью применять одновременно СИОЗС с клопидогрелем 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 крови. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры пресечения следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. Раздел «Особенности применения»).

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

*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 40% (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением подавление агрегации тромбоцитов на 39% (нагрузочная доза) и 21% (поддерживающая доза). Ожидается, что в аналогичную взаимодействие с клопидогрелем вступать и эзомепразол.

По результатам обсервационного и клинического испытаний получено противоречивые данные о клинических последствий этих фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) взаимодействий с точки зрения развития основных сердечно-сосудистых осложнений. В качестве меры пресечения, 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 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, H<sub>2</sub>-блокаторы или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля.

*Комбинация с другими лекарственными средствами.* Существуют данные, что 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

Известно, что данные, полученные в ходе исследований микросом печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильные метаболиты клопидогреля

могут подавлять активность цитохрома P450 2C9. Это может потенциально повышать уровни в плазме таких лекарственных средств как фенитоин и толбутамид и НПВП, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450 2C9. Несмотря на это, существуют данные, что фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом.

Лекарственные средства, которые являются субстратами фермента CYP2C8. Было показано, что клопидогрель 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 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.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию, усиленную ритонавиром или кобицистатом (АРТ), было продемонстрировано значительное снижение влияния активного метаболита клопидогреля и снижение ингибирования тромбоцитов. Хотя клиническая значимость этих выводов является неопределенной, поступали спонтанные сообщения о повторных окклюзионных явлениях после деобструкции или тромботических явлениях у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших усиленную АРТ во время лечения клопидогрелем. Действие клопидогреля и среднее ингибирование тромбоцитов могут снижаться при одновременном применении ритонавира. Итак, не рекомендуется одновременно применять клопидогрель и усиленную АРТ.

## **Особенности применения**



*Кровотечение и гематологические расстройства.* Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных действий 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 нестероидных противовоспалительных препаратов, 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 больных 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, временно требует применения антитромбоцитарных средств, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачу (в т. ч. стоматолога) 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 внутриглазной).

Больных следует предупредить, что во время лечения клопидогрелем (отдельно или в комбинации с АСК) кровотечение может останавливаться 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 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 и проведение плазмафереза.

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

*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 антитромбоцитарных эффект при применении в рекомендованных дозах 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 крови. Однако клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому, в качестве меры пресечения, 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 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Перекрестная гиперчувствительность тиенопиридинов.* Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе повышенной чувствительности к другим тиенопиридинов (таких как 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, которые в прошлом имели в анамнезе аллергические реакции и / или гематологические реакции на один тиенопиридины, могут иметь повышенный риск развития той же или другой реакции на другой тиенопиридины.

Рекомендуется мониторинг 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»).

*Вспомогательные вещества.* Если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Особые предостережения 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 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 нежелательно назначать препарат беременным женщинам (мера).

Опыты на животных не выявили прямого или опосредованного негативного влияния на беременность, развитие эмбриона / плода, роды и постнатальное развитие.

*Кормления грудью.* Неизвестно, выводится клопидогрель в грудное молоко. В исследованиях на животных было показано, что он выводится в грудное молоко, поэтому во время лечения Клопидогрель кормления грудью следует прекратить.

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

## **Способ применения и дозы**

*Взрослые и пациенты пожилого возраста.* Клопидогрель назначать по 75 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Для 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 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 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 больных в возрасте от 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 в сочетании клопидогреля с АСК более четырех недель при этом заболевании не изучалась.

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

В случае пропуска приема 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 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.

## **Дети**

Клопидогрель не следует применять детям, поскольку нет данных об эффективности лекарственного средства.

## **Передозировка**

При передозировке клопидогреля может наблюдаться увеличение 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**

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  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна. Для каждого класса системы органов побочные эффекты указанные в порядке снижения их тяжести.

Система	Часто	Нечасто	редко	Очень редко, частота неизвестна *
---------	-------	---------	-------	-----------------------------------

Со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия	Нейтропения, включая тяжелую нейтропению	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (Раздел «Особенности применения»), апластическая панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия
Со стороны сердца				Коунис-синдром (вазоспастическая аллергическая стенокардия / аллергический миокарда) как следствие повышенной чувствительности к клопидогрелю *
Со стороны иммунной системы				Сывороточная анафилактическая реакция, перекрестная гиперчувствительность между тиенопидом (такими как тиклопидин, прасугрель) (см. раздел «Особенности применения»)
Психические расстройства				Галлюцинации, спутанность сознания, галлюцинації, сплутаність свідомості

Со стороны нервной системы		Внутришньочерепное кровотечения (в некоторых случаях - с летальным исходом), головная боль, парестезии, головокружение		Изменение вку
Со стороны органов зрения		Кровоизлияние в область глаза (конъюнктивы, очковая, ретинальная)		
Со стороны органов слуха и лабиринта			головокружение	
Со стороны сосудов	Гематома			Тяжелый кровоизлияние кровотечения и операционной р васкулит, артер гипотензия
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	носовое кровотечение			Кровотечения респираторных (кровохарканье легочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициаль пневмонит, эозинофильная пневмония
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Желудочно-кишечное кровотечение, диарея, абдоминаль ный боль, диспепсия	Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм	Ретроперитоне- ный кровоизлияние	Желудочно-киш и ретроперитон кровотечения с летальным исхо панкреатит, ко частности язве или лимфоцита 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 (ГГЕП), ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, медикаментозный синдром гиперчувствительности к медикаментозным высыпания с эозинофилией и системными проявлениями (синдром) , эритематозные эксфолиативные высыпания, экзема, плоский лишай
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез			гинекомастия	



Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани				Костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артралгия, миалгия
Со стороны почек и мочевыводящих 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		Удлинение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов		

### *Сообщение о подозреваемых побочных реакции*

Сообщение о подозреваемых побочных реакции 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 реакции 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**

10 таблеток в блистере в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Общество с ограниченной ответственностью «Опытный завод» ГНЦЛС ».

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

Украина, 61057, Харьковская обл., Город Харьков, улица Воробьева, дом 8.

### **Источник инструкции**

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