Инструкция по применению
Клопидогрел Биоком Таблетки 75 мг 28 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Биоком
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Клопидогрел
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 75 мг
Срок годности: 2.0



Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового с коричневатым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые. Допустима незначительная шероховатость поверхности. Цвет таблеток на поперечном разрезе - белый или белый с желтоватым оттенком.

Действующее вещество

Клопидогрел

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:действующее вещество: клопидогрела гидросульфата - 0,097875 г, в пересчете на клопидогрел - 0,075000 г, вспомогательные вещества: маннитол - 0,09988 г, целлюлоза микрокристаллическая - 0,078995 г, кроскармеллоза натрия - 0,00740 г, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) - 0,01850 г, макрогол (полиэтиленгликоль) - 0,04810 г, натрия стеарилфумарат - 0,00555 г, кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 0,0037 г,состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) - 0,006790 г, титана диоксид (Е171) - 0,001910 г, макрогол (полиэтиленгликоль) - 0,001022 г, краситель железа оксид красный - 0,000278 г.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

ВсасываниеПри однократном и повторном приеме внутрь в дозировке 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.Среднее значение максимальной концентрации (Cmax) неизмененного клопидогрела в плазме крови (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигается приблизительно через 45 мин после приема препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела через почки его абсорбция составляет приблизительно 50%.РаспределениеIn vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (на 98% и 94%, соответственно), и данная связь является ненасыщаемой до концентрации 100 мг/мл. МетаболизмКлопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый осуществляется с помощью эстераз и приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), второй путь осуществляется с помощью изоферментов цитохрома Р450.Первоначально клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела - тиольного производного клопидогрела.In vitro этот активный метаболит образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, выделенный в in vitro исследованиях, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя таким образом агрегацию тромбоцитов.Cmax активного метаболита клопидогрела после однократного приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает таковую после 4-х дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. Cmax достигается приблизительно в течение 30-60 мин.ВыведениеВ течение 120 ч после приема внутрь человеком 14С-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выводится через почки и приблизительно 46% радиоактивности выводится через кишечник. После однократного приема внутрь дозировки в 75 мг период полувыведения (Т1/2) клопидогрела составляет приблизительно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела Т1/2 его основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.ФармакогенетикаС помощью изофермента CYP2C19 образуются, как активный метаболит, так и промежуточный метаболит - 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, при исследовании агрегации тромбоцитов ex vivo, варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов

CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85%) и монголоидной расы (99%). Другие аллели, с которыми связано отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются, аллелями генов CYP2C19*4, * 5, *6, *7 и *8.Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 у пациентов европеоидной расы составляют 2%, у пациентов негроидной расы - 4% и у монголоидной расы - 14%. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19.По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) с участием добровольцев с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких- либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ), индуцированной АДФ, у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было.У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 63-71% по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19. При использовании схемы лечения 300 мг нагрузочная доза/75 мг поддерживающая доза (300 мг/75 мг) у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 антитромбоцитарное действие снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24% (через 24 ч) и 37% (на 5 день исследования) по сравнению с ИАТ, составляющими 39% (через 24 ч) и 58% (на 5 день исследования), у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37% (через 24 ч) и 60% (на 5 день исследования) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19.Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали препарат по схеме лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме по схеме лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ составляло 32% (через 24 ч) и 61% (на 5 день исследования), что было больше такового у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19, получавших лечение по схеме 300 мг/75 мг, и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C 19-метаболизма, получавших лечение по схеме 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен.Аналогично результатам данного исследования мета-анализ шести исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что по сравнению с

добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19, у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 28%, а у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 - на 72%, в то время как ИАТ было снижено с различиями в ИАТ на 5,9% и 21,4%, соответственно.Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях. Однако на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов. Результаты генотипирования получены в ходе следующих клинических исследований: CURE, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, TRITON-TIMI 38 и ACTIVE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях.В исследовании TRITON-TIMI 38 и 3-х когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с промежуточной или низкой активностью изофермента CYP2C19 имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с таковыми у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19.В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon), увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (при их сравнении с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2C19).В исследовании CURE, CLARITY, ACTIVE-A и одном из когортных исследований (Trenk), не наблюдалось увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от интенсивности CYP2C 19-метаболизма.Особые группы пациентовФармакокинетика активного метаболита клопидогрела в особых группах пациентов не изучалась.Пациенты старше 75 лет: у добровольцев старше 75 лет при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Коррекция дозы не требуется.Детский возраст до 18 лет: клинические данные отсутствуют.Пациенты с нарушением функции почекПосле повторных приемов клопидогрела в дозировке 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) от 5 мл/мин до 15мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 25%) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозировке 75 мг в сутки.Пациенты с нарушением функции печениНе было значимых отличий в степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после ежедневного приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами. Среднее время кровотечения также сопоставимо в обеих группах. Расовая принадлежностьРаспространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточную и низкую активность этого изофермента,

отличается у представителей различных расовых групп. Имеются ограниченные литературные данные об их распространенности у представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить у них значения генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.

Показания

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений:У взрослых пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесенного ишемического инсульта (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей повторный ишемический инсульт (с летальным исходом или без него), повторный инфаркт миокарда (с летальным исходом или без него) и иную сердечно-сосудистую смерть.У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, рефрактерную ишемию. острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Прием клопидогрела снижал смертность от любых причин, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный инфаркт миокарда или инсульт.Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией)Показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий с повышенным риском сосудистых осложнений терапия непрямыми антикоагулянтами, являющимися антагонистами витамина К (АВК), связана с большей клинической пользой по сравнению с применением только АСК или комбинации клопидогрела с АСК в отношении снижения риска развития инсульта. Пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), имеющим, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК (например, при имеющемся особом риске развития кровотечения, неспособности пациента, по мнению лечащего врача, адекватно контролировать МНО (международное нормализованное отношение) или в случае неприятия пациентом лечения АВК), для предотвращения атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, показан прием клопидогрела в комбинации с АСК. Показано, что клопидогрел в комбинации с АСК снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, инфаркт миокарда, системную тромбоэмболию вне ЦНС или сердечно-сосудистую смерть, преимущественно за счет снижения частоты развития инсульта (см. раздел «Фармакодинамика»).

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.Недавно перенесенный инфаркт миокарда, недавно перенесенный инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерийРекомендуемая доза - 75 мг один раз в сутки.Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)Лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать его прием в дозировке 75 мг один раз в сутки. Одновременно с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке от 75 до 325 мг 1 раз в сутки. В клиническом исследовании CURE большинство пациентов с острым коронарным синдромом дополнительно получали лечение гепарином.Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента STРекомендованная суточная доза клопидогрела составляет 75 мг однократно, и принимается вместе с АСК с применением или без применения тромболитиков. Прием клопидогрела можно начинать как с нагрузочной дозы, так и без нее (в исследовании CLARITY принималась нагрузочная доза 300 мг). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.Фибрилляция предсердийКлопидогрел следует принимать в суточной дозе 75 мг.В комбинации с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке 75-100 мг ежедневно (см. раздел «Фармакодинамика»).Фармакогенетика (пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19)Низкая активность изофермента CYP2C19 связана с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг — нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика»). У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 можно рассмотреть вопрос о применении более высоких доз клопидогрела. Точный режим дозирования для данной популяции пациентов в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен.Особые группы пациентовДетский возраст до 18 лет: безопасность и эффективность применения препарата в педиатрических популяциях не установлены. Пациенты старше 75 лет: коррекции дозы не требуется. У добровольцев старше 75 лет при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения.Пациенты с нарушением функции почекПосле повторных приемов клопидогрела в дозировке 75 мг/сутки у пациентов с тяжелым поражением почек (КК от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (25%) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако, удлинение времени кровотечения сравнимо с данными у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозировке 75 мг в сутки.Пациенты с нарушением функции

печениПосле ежедневного приема клопидогрела в течение 10 дней в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов сравнимо с данными у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения также сопоставимо в обеих группах. Пациенты различной этнической принадлежностиРаспространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита, различается у представителей различных этнических групп (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармако- генетика»), Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события.ПолВ небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с АСК у пациентов с риском развития ишемических осложнений), частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и у женщин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние. Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»), Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Применение при беременности и кормлении грудью

БеременностьИсследования на животных не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Так как не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека, и вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо.Период грудного вскармливанияВ исследованиях на крысах показано, что клопидогрел и/или его метаболиты выделяются с грудным молоком.Неизвестно, выделяется ли клопидогрел с грудным молоком человека. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и существует риск развития потенциальных неблагоприятных явлений у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его применения для матери.

Побочные действия

Данные, полученные в ходе клинических исследованийБезопасность клопидогрела изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе более чем у 12000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг/сутки, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные явления, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A.Кровотечения и кровоизлияния Сравнение монотерапии клопидогрелом и АСКВ клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9,3%. Частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой: 1,4% и 1,6%, соответственно.В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла 2,0% и 2,7%, соответственно, в том числе частота желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, составляла 0,7% и 1,1%, соответственно.Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела по сравнению с приемом АСК была выше (7,3% против 6,5%, соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,6% или 0,4%, соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки,

носовое кровотечение. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом, конъюнктивальных).Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,4% или 0,5%, соответственно).Сравнение комбинированной терапии клопидогрел+АСК и плацебо+АСКВ клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел+АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+АСК, наблюдалось увеличение частоты развития больших кровотечений (3,7% по сравнению 2,7%), и малых кровотечений (5,1% по сравнению 2,4%). В основном, источниками больших кровотечений являлись желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и места пункции артерий.Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел+АСК по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+АСК, достоверно не различалась (2,2% и 1,8%, соответственно), частота развития фатальных кровотечений была одинаковой (0,2% при обоих видах терапии).Частота возникновения не угрожающих жизни больших кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел+АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+АСК (1,6% и 1%, соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0,1% при обоих видах терапии).Частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+АСК зависела от дозы АСК (< 100 мг: 2,6%, 100-200 мг: 3,5%, > 200 мг: 4,9%), как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо+АСК (< 100 мг: 2,0%, 100-200 мг: 2,3%, > 200 мг: 4,0%).У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства (4,4% в группе клопидогрел+АСК и 5,3% в группе плацебо+АСК). У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6% (в группе клопидогрел+АСК) и 6,3% (в группе плацебо+АСК).В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых, как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением гемоглобина > 5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел+АСК и плацебо+АСК) была сопоставимой в обеих группах лечения (1,3% против% в группе клопидогрел+АСК и группе плацебо+АСК, соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8% против 0,6%) и внутричерепных кровоизлияний (0,5% против 0,7%) при лечении клопидогрел+АСК и плацебо+АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0,6% в группе клопидогрел+АСК и 0,5% в группе плацебо+АСК).

В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+АСК была выше, чем в группе плацебо+АСК (6,7% против 4,3%, соответственно). Большие кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3% против 3,5%), главным образом, из желудочно-кишечного тракта (3,5% против 1,8%). В группе клопидогрел+АСК внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо+АСК (1,4% против 0,8%, соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1,1% против 0,7%) и геморрагического инсульта (0,8% против 0,6%).Нарушения со стороны кровиВ исследовании CAPRIE, тяжелая нейтропения (< 0,45 • 109/л) наблюдалась у 4 пациентов (0,04%), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02%), принимавших АСК.У двух из 9599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приеме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении.При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии. Частота возникновения тяжелой тромбоцитопении (< 80 • 109/л) составила 0,2% у пациентов, принимавших клопидогрел и 0,1% у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов <30 • 109/л.В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE-AЧастота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).Нарушения со стороны нервной системы: нечасто - головная боль, головокружение, парестезия, редко - вертиго.Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диспепсия, абдоминальные боли, диарея, нечасто - тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожная сыпь, кожный зуд.Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови, лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия.Постмаркетинговый опыт применения препаратаНарушения со стороны крови и лимфатической системы:

частота неизвестна - случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечений и забрюшинных кровоизлияний), агранулоцитоза, гранулоцитопении, апластической анемии/панцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), приобретенной гемофилии А. Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна - синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/алллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел.Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь, перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел) (см. раздел «Особые указания»), аутоиммунный инсулиновый синдром (может приводить к серьезной гипогликемии, особенно у пациентов с HLA DRA4 серотипом).Нарушения психики: частота неизвестна - спутанность сознания, галлюцинации.Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна - нарушения вкусового восприятия, агевзия. Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна - васкулит, снижение артериального давления.Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна - бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна - колит (в том числе язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит.Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна - гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна - макулезно-папулезная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна - артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия.Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна - гломерулонефрит.Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна - гинекомастия.Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна - лихорадка.Лабораторные и

инструментальные данные: частота неизвестна - отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.

Передозировка

Симптомы передозировкиПередозировка клопидогрелом может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений. Меры по оказанию помощи при передозировкеПри появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

Взаимодействие с другими препаратами

Лекарственные средства, применение которых связано с риском развития кровотеченияИмеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Лечение следует проводить с осторожностью.ТромболитикиБезопасность одновременного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепарина была изучена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК.Блокаторы гликопротеина IIb/IIIaВ связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия между клопидогрелом и блокаторами гликопротеина IIb/IIIa, их одновременное применение требует осторожности, особенно у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»).Инъекционные антикоагулянты (например, гепарин)По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантного действия клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений. При одновременном применении следует соблюдать осторожность.Пероральные антикоагулянты (например, варфарин)Хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в

связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме варфарина и клопидогрела.Ацетилсалициловая кислота (АСК)АСК не изменяет ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов эффекта клопидогрела, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллагениндуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее одновременный с клопидогрелом прием АСК по 500 мг 2 раза в день в течение одних суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Так как между клопидогрелом и АСК возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения, поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность. Тем не менее в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК (75-325 мг один раз в сутки) до одного года.Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Однако, в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВП, в настоящее время не известно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому при одновременном применении НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2 с клопидогрелом. следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»). Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения. При одновременном применении следует соблюдать осторожность.Индукторы изофермента CYP2C19Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность этого изофермента, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела. Рифампицин, являясь мощным индуктором изофермента CYP2C19, при одновременном применении с клопидогрелом, приводит как к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела, так и к ингибированию тромбоцитов, что может повышать риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел.Ингибиторы изофермента CYP2C19Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, применение лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, может привести к уменьшению образования активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и мощных или умеренных ингибиторов изофермента

CYP2C19.Мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол.Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола) (см. раздел «Фармакокинетика, подраздел, Фармакогенетика», раздел «Особые указания»). Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует принимать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол и лансопразол.Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, с целью изучения возможных фармакодинамиче- ских и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что: при одновременном применении клопидогрела с атенололом и/или, нифедипином клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось, одновременное применение фенобарбитала и эстрогенов не оказывало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела, фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их одновременном применении с клопидогрелом, антацидные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела, фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 цитохрома P450, ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т. ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы гликопротеина IIb/IIIa: в клинических исследованиях клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено.Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8Показано, что клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования in vitro показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций.Опиоидные агонистыКак и в случае других пероральных ингибиторов P2Y12, одновременное применение опио- идных агонистов может задерживать и уменьшать абсорбцию клопидогрела, вероятно, из-за замедленного опорожнения

желудка. Клиническое значение данного взаимодействия неизвестно. Следует рассмотреть возможность назначения парентерального антиагрегантного препарата у пациентов с острым коронарным синдромом, требующего одновременного применения морфина или других опиоидных агонистов.

Особые указания

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе, и скрытого.Кровотечения и гематологические нарушенияВ связи с риском развития кровотечения и нежелательных явлений со стороны крови (см. раздел «Побочное действие») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.Одновременное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и варфарина.Клопидогрел, как и другие антитромбоцитарные средства, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих АСК, НПВП (в том числе ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, блокаторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и мощные индукторы изофермента CYP2C19. Если пациенту предстоит плановая хирургическая операция, и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 5-7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить.Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно, желудочно-кишечных и внутриглазных). Препараты, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (такие как АСК, НПВП) у пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять с осторожностью.Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что, в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения, им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного

препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.Недавно перенесенный ишемический инсультПоказано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих высокий риск развития повторных ишемических осложнений, комбинация АСК и клопидогрела повышает частоту развития больших кровотечений. Поэтому такая комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от ее применения.Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (так как отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.Приобретенная гемофилияСообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающегося или не сопровождающегося развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистами по этому заболеванию и прекратить прием клопидогрела.Функциональная активность изофермента CYP2C19У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19.Ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность изофермента CYP2C19, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела и повышать риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, которые могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Следует рассмотреть вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы»).Перекрестные аллергические и/или гематологические реакции между тиенопиридинамиУ пациентов следует собирать

анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел «Побочное действие»). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как кожная сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения).Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов, могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.Почечная недостаточностьОпыт применения клопидогрела у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ограничен. Поэтому следует с осторожностью применять клопидогрел у этой группы пациентов.Печеночная недостаточностьИмеется ограниченный опыт применения клопидогрела у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, которые могут быть предрасположены к развитию геморрагического диатеза. Поэтому следует с осторожностью применять клопидогрел у данной группы пациентов.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Клопидогрел не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.Хранить в недоступном для детей месте.