Инструкция по применению
Клопидогрел-СЗ Таблетки 75 мг 60 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Северная Звезда
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Клопидогрел
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 75 мг

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до темно-розового цвета.

Действующее вещество

Клопидогрел

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: клопидогрелагидросульфат в пересчете на клопидогрел или клопидогреля бисульфат в пересчете на клопидогрел 75 мг. вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) 38,4 мг, целлюлоза микрокристаллическая 129,48 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) 12,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) 3,12 мг, натрия стеарилфумарат 2,0 мг. вспомогательные вещества (оболочка): Опадрай II 8 мг (спирт поливиниловый, частично гидролизованный 3,52 мг, тальк 1,6 мг, титана диоксид Е 171 1,5336 мг, макрогол (полиэтиленгликоль 3350) 0,988 мг, лецитин соевый Е 322 0,28 мг, алюминиевый лак на основе красителя азорубин 0,0408 мг, алюминиевый лак на основе красителя пунцовый [Понсо 4R] 0,0328 мг, алюминиевый лак на основе красителя индигокармин 0,0048 мг).

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание При однократном и повторном приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается. Средние значение максимальной концентрации (Cmax) неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 22-25 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после приема препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела в мочу его абсорбция составляет примерно 50%. Распределение In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы (на 98% и 94% соответственно) и данная связь является ненасыщаемой до концентрации 100 мг/мл. Метаболизм Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый осуществляемый с помощью эстераз приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов) а 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 который был выделен в in vitro исследованиях быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов блокируя таким образом их агрегацию тромбоцитов. Максимальная концентрация активного метаболита клопидогрела (Cmax) 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 в течение приблизительно 30-60 мин. Выведение В течение 120 ч после приема внутрь человеком 14С-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется через почки с мочой и приблизительно 46% радиоактивности выводится через кишечник с каловыми массами. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг период полувыведения (Т1/2) клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела период полувыведения (Т1/2) его основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч. Концентрации выделяемых почками метаболитов - 50%. Концентрация основного метаболита в плазме после приема 75 мг/сут ниже у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек (клиренс креатинина (КК) - 5-15 мл/мин) по сравнению с больными с заболеваниями почек средней тяжести (КК от 30 до 60 мл/мин) и здоровыми лицами. Фармакогенетика С 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 связывается 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 лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2% у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19. По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) в которое входили лица 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 лицами 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 лечения) по сравнению с ИАТ составляющими 39% (через 24 ч) и 58% (на 5 день лечения) у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19h37% (через 24 ч) и 60% (на 5 день лечения) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19. Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали схему лечения 600 мг нагрузочная доза / 150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг) экспозиция активного метаболита была выше чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого ИАТ составляло 32% (через 24 ч) и 61% (на 5 день лечения) что было больше такового у лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 получавших схему лечения 300 мг/75 мг и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C 19-метаболизма получавших схему лечения 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 составляющими 59% и 214% 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 имеются в следующих клинических исследованиях: 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 CEIARISMA 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. Отдельные группы пациентов Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих группах пациентов не изучалась. Пациенты пожилого возраста У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекции дозы у лиц пожилого возраста. Дети Данные отсутствуют. Пациенты с нарушением функции почек После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 5 мл/мин до 15 мл/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 дозе 75 мг в сутки. Пациенты с нарушением функции печени После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было

также сопоставимо в обеих группах. Расовая принадлежность Распространенность 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

Профилактика атеротромботических событий у пациентов перенесших инфаркт миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней) ишемический инсульт (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или имеющих с диагностированную окклюзионную болезнь периферических артерий. Предотвращение атеротромботических событий (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) у пациентов с острым коронарным синдромом: без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) включая пациентов которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве, с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса.

Способ применения и дозы

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19 Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приема пищи. Инфаркт миокарда ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий Препарат принимается по 75 мг один раз в сутки. У больных с инфарктом миокарда (ИМ) лечение можно начинать с первых дней до 35 дня ИМ а у больных с ишемическим инсультом (ИИ) - в сроки от 7 дней до 6 месяцев после ИИ. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия инфаркт миокарда без зубца Q) Лечение препаратом Клопидогрел должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы составляющей 300 мг а затем продолжено приемом дозы 75 мг один раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства в дозах 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз ацетилсалициловой кислоты связано с увеличением риска кровотечений рекомендуемая при этом показании доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. Максимальный терапевтический эффект наблюдается к третьему месяцу лечения. Курс лечения до 1 года. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) Клопидогрел назначается однократно в дозе 75 мг один раз в день с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с ацетилсалициловой

кислотой в качестве антиагрегантного средства и тромболитиками (или без тромболитиков). Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение по крайней мере четырех недель. У пациентов старше 75 лет лечение препаратом Клопидогрел должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. Пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 Ослабление метаболизма с помощью изофермента CYP2C19 может приводить к уменьшению антиагрегантного действия клопидогрела. Оптимальный режим дозирования для пациентов с ослаблением метаболизмом с помощью изофермента CYP2C19 пока не установлен. Пациенты с нарушением функции почек После повторных приемов препарата Клопидогрел в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина 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 было подобным таковому у здоровых добровольцев получавших Клопидогрел в дозе 75 мг в сутки. Кроме этого у всех пациентов была хорошая переносимость препарата. Пациенты с нарушением функции печени После ежедневного в течение 10 дней приема Клопидогрела в дозе 75 мг у больных с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах. Пациенты различной этнической принадлежности Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19 отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита различается у представителей различных этнических групп (см. раздел "Фармакогенетика"). Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному или любому вспомогательному компоненту препарата, тяжелая печеночная недостаточность, активное кровотечение (в том числе кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние), беременность и период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены), непереносимость лактозы дефицит лактазы синдром глюкозо- галактозной мальабсорбции.

Применение при беременности и кормлении грудью

В качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности из-за отсутствия клинических данных по его приему беременными женщинами хотя исследования на животных и не выявили ни прямых ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности эмбриональное развитие роды и постнатальное развитие. Кормление грудью в случае лечения клопидогрелом следует прекратить так как в исследованиях на крысах было показано что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека - неизвестно.

Побочные действия

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): часто - более 1/100 и менее 1/10 нечасто - более 1/1000 и менее 1/100 редко - более 1/10000 и менее 1 /1000 очень редко - менее 1/10000). Со стороны центральной и периферической нервной системы: нечасто - головная боль головокружение и парестезии: редко - вертиго, очень редко - нарушение вкусовых ощущений. Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея абдоминальные боли диспепсия, нечасто - язва желудка и двенадцатиперстной кишки гастрит рвота тошнота запор метеоризм, очень редко - панкреатит колит (в том числе язвенный или лимфоцитарный колит) стоматит. Нарушения со стороны гемостаза: нечасто - удлинение времени кровотечения. Нарушения со стороны кроветворения: нечасто - тромбоцитопения лейкопения нейтропения и эозинофилия очень редко - тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов < 30х109/л) агранулоцитоз гранулоцитопения апластическая анемия (панцитопения) анемия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожная сыпь и зуд, очень редко - ангионевротический отек крапивница эритематозная сыпь (связанные с клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой), очень редко - буллезный дерматит (многоформная эритема синдром Стивенса-Джонсона токсический эпидермальный некролиз) экзема и плоский лишай. Нарушения со стороны имунной системы: очень редко - анафилактоидные реакции сывороточная болезнь. Психические расстройства: очень редко - спутанность сознания галлюцинации. Нарушения со стороны сосудистой системы: очень редко - васкулит выраженное снижение артериального давления (АД) внутричерепное кровоизлияние глазные кровоизлияния (конъюнктивальные в ткани и сетчатку глаза) гематома носовое кровотечение кровотечение из дыхательных путей желудочно-кишечное кровотечение забрюшинное кровоизлияние со смертельным исходом кровоизлияния в мышцы и суставы гематурия и др. Нарушения со стороны органов дыхания: очень редко - бронхоспазм интерстициальный пневмонит. Нарушения со стороны гепато-бинарной системы: очень редко - острая печеночная недостаточность гепатит. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко - артралгия артрит миалгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - гломерулонефрит. Общие нарушения: очень редко - лихорадка. Изменения лабораторных показателей: очень редко - изменение печёночных проб увеличение концентрации сывороточного креатинина.

Передозировка

Симптомы: удлинение времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений. Лечение: остановка кровотечения переливание тромбоцитарной массы. Антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими препаратами

Варфарин: одновременный прием вместе с клопидогрелом может увеличить интенсивность кровотечений поэтому применение этой комбинации не рекомендуется. Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов: назначение блокаторов IIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел "Особые указания"). Ацетилсалициловая кислота: ацетилсалициловая кислота не изменяет эффекта клопидогрела ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов но клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее одновременный с клопидогрелом прием ацетилсалициловой кислоты в качестве жаропонижающего средства по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения вызываемого приемом клопидогрела. Между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года. 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 эффекта клопидогрела. Между Клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие которое может увеличивать риск развития кровотечений поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности. Тромболитики: безопасность одновременного применения клопидогрела фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той которая наблюдалась в случае одновременного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в клиническом исследовании проведенным с участием здоровых добровольцев одновременное 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 назначение НПВП в том числе селективных ингибиторов ЦОГ-2 в сочетании с клопидогрелом следует проводить с осторожностью (см. раздел "Особые указания"). Другая комбинированная терапия Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19 использование препаратов ингибирующих эту систему может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Одновременный прием препаратов ингибирующих изофермент CYP2C19 (например омепразол) не рекомендуется. Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий которые показали что: - при применении клопидогрела совместно с атенололом нифедипином или с обоими препаратами одновременно клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось, - одновременное применение фенобарбитала циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела, - фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их одновременном применении с клопидогрелом. - антацидные средства не уменьшали абсорбцию клопидогрела. - фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом несмотря на то что данные полученные в ходе исследований с микросомами печени человека свидетельствуют о том что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9 что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств (фенитоина толбутамида и некоторых НПВП) которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9. - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) диуретические средства бета-адреноблокаторы блокаторы "медленных" кальциевых каналов гипогликемические средства (в т.ч. инсулин) гиполипидемические средства противоэпилептические средства гормонозаместительная терапия и блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

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. В связи с риском развития кровотечения и нежелательных эффектов 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 АЧТВ количество тромбоцитов показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования. Клопидогрел так же 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 или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa СИОЗС и тромболитические препараты. Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами") поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении клопидогрела и варфарина. 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 желудочно-кишечного тракта (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. 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. Было показано 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. Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ) сопровождающемся или не сопровождающемся 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. У 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 коронарным синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19 эти тесты могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Рассматривается 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"). У 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 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. В период лечения необходимо контролировать функциональное состояние печени. При тяжелых поражениях печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза. Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (так как отсутствуют данные по его применению при этом состоянии). Поскольку препарат Клопидогрел содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества его не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы дефицитом лактазы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (см. раздел "Противопоказания").

Срок хранения после открытия

3 года. Не использовать по истечении срока годности указанного на упаковке.

Условия хранения

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