

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по применению лекарственного препарата для медицинского применения**

**КЛОПИДОГРЕЛ**

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Клопидогрел

**Международное непатентованное название:** клопидогрел

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: клопидогрела гидросульфат –

97,87 мг (в пересчете на клопидогрел – 75,0 мг);

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 60,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 69,93 мг; кремния диоксид коллоидный –

6,0 мг; кросповидон – 12,0 мг; гипролоза – 1,2 мг; глицерил дибегенат – 3,0 мг.

Состав оболочки таблетки: опадрай II розовый (85F34610) – 8,00 мг (поливиниловый спирт – 40 %, титана диоксид – 24,24 %, макрогол 3350 – 20,2 %, тальк – 14,8 %, оксид железа желтый – 0,37 %, оксид железа красный – 0,36 %, оксид железа черный – 0,03 %).

**Описание:** Таблетки круглой, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** антиагрегантное средство

**Код АТХ:** B01AC04

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с  $P2Y_{12}$  рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса гликопротеина IIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов (см. подраздел «Фармакогенетика» раздела «Фармакологические свойства»).

Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности при поражении церебральных, коронарных или периферических артерий.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается через 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60 %. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к

исходному уровню в среднем в течение 5 дней после прекращения приема клопидогрела.

В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов наблюдалось у женщин, но не было различий по удлинению времени кровотечения. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов с риском развития ишемических событий), частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и у женщин.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После однократного приема и при курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) неизменного клопидогрела в плазме крови достигается в среднем примерно через 45 мин после приема препарата и составляет 2,2-2,5 нг/л. По данным выведения метаболитов клопидогрела почками его абсорбция составляет не менее 50 %.

#### *Распределение*

*In vitro* клопидогрел и его основной циркулирующий неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (на 98 % и 94 % соответственно) и данная связь является ненасыщаемой в широком диапазоне концентраций.

#### *Метаболизм*

Клопидогрел быстро метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя основными путями: первый – гидролиз до неактивного производного карбоновой кислоты (основной определяемый метаболит клопидогрела) под действием эстераз; второй – окисление под действием изоферментов системы цитохрома P450. Вначале клопидогрел

метаболизируется до 2-оксолопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксолопидогрела приводит к образованию фармакологически активного тиольного производного клопидогрела. В условиях *in vitro* в метаболизме клопидогрела участвуют изоферменты CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит может быть выделен только в исследованиях *in vitro*; в условиях *in vivo* он быстро и необратимо связывается с P2Y<sub>12</sub> рецептором тромбоцитов, ингибируя таким образом агрегацию тромбоцитов.

C<sub>max</sub> активного тиольного метаболита после однократного приема клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг вдвое выше, чем при приеме препарата в поддерживающей дозе 75 мг в сутки в течение 4 дней. Время достижения максимальной концентрации (T<sub>Cmax</sub>) активного тиольного метаболита составляет примерно 30-60 мин.

#### *Выведение*

В течение 120 ч после приема внутрь человеком <sup>14</sup>C-меченного клопидогрела около 50 % радиоактивной метки обнаруживается в моче и приблизительно 46 % в кале. После однократного приема внутрь дозы 75 мг период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз T<sub>1/2</sub> основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 часов.

#### *Фармакогенетика*

Несколько полиморфных ферментов системы цитохрома P450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита – 2-оксолопидогрела. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов *ex vivo*, варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19\*1 отвечает за нормально функционирующий метаболизм, тогда как аллели генов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 ответственны за сниженный метаболизм. 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, встречается реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 и \*8. Пациенты, являющиеся медленными метаболизаторами, должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные данные по частоте встречаемости фенотипов медленных метаболизаторов составляют 2 % у лиц европеоидной расы, 4 % у лиц негроидной расы и 14 % у лиц монголоидной расы.

#### Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с добровольцами молодого возраста не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения, поэтому коррекция дозы препарата не требуется.

#### *Пациенты детского возраста*

Данные отсутствуют.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина 5-15 мл/мин) после повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было на 25 % ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Кроме этого, у всех пациентов была хорошая переносимость препарата.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с тяжелым поражением печени после ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг ингибирование

АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

#### *Пациенты различной расовой принадлежности*

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный или сниженный метаболизм, отличается у представителей различных расовых групп. Имеющиеся литературные данные об их распространенности у представителей монголоидной расы недостаточны для того, чтобы оценить у них значение генотипирования изофермента CYP2C19 для прогнозирования развития ишемических осложнений.

### **Показания к применению**

#### *Профилактика атеротромботических осложнений:*

- у пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.
- 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 (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);
  - с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболиза (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

#### *Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)*

У пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с АСК).

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к клопидогрелу и/или любому другому компоненту препарата;
- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»);
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

## **С осторожностью**

- При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения).
- При хронической почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (ограниченный клинический опыт применения).
- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в особенности желудочно-кишечных и внутриглазных), и у пациентов, одновременно принимающих лекарственные препараты, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (таких как АСК и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)).
- У пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также у пациентов, получающих лечение АСК, гепарином, пероральными антикоагулянтами, ингибиторами

гликопротеина Пб/Ша, НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. раздел «Особые указания»).

- При указании в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) в связи с возможностью развития перекрестных реакций (см. раздел «Особые указания»).
- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при одновременном применении с АСК, см. раздел «Особые указания»).

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### ***Беременность***

Исследования на животных не выявили прямых или 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 ввиду 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 вскармливания***

В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Данные об экскреции клопидогрела в грудное молоко у человека отсутствуют. В случае лечения клопидогрелом следует прекратить кормление грудью.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, независимо от приема пищи.

### ***Пациенты с нормальной активностью изофермента CYP2C19***

*Инфаркт миокарда, ишемический инсульт или диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий.*

По 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой (75 мг) один раз в сутки.

У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) лечение можно начинать с первых дней до 35 дня ИМ, а у пациентов 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 клопидогрелом 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 АСК в дозах 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз АСК связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза АСК не должна превышать 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения при этом показании официально не определена. Результаты клинических исследований подтверждают целесообразность приема препарата до 12 месяцев после развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Максимальный благоприятный эффект наблюдается к третьему месяцу лечения.

*Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST)*

Клопидогрел назначается однократно в дозе 75 мг один раз в сутки с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, четырех недель. Эффективность комбинированного применения клопидогрела и

ацетилсалициловой кислоты свыше 4 недель при данном показании не изучалась.

#### *Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)*

Клопидогрел следует принимать один раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать приём АСК (75-100 мг/сутки).

#### *Пропуск приема очередной дозы*

- Если прошло менее 12 часов после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем в следующие дозы принимать в обычное время.
- Если прошло более 12 часов после пропуска приема очередной дозы, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу).

#### ***Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19***

Статус медленного CYP2C19-метаболизатора ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг – нагрузочная доза, затем – 150 мг 1 раз в сутки ежедневно) у медленных метаболизаторов увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. раздел «Фармакокинетика»). Однако оптимальный режим дозирования для пациентов со сниженной активностью изофермента CYP2C19 в клинических исследованиях пока не установлен.

#### ***Особые группы пациентов***

##### *Пациенты пожилого возраста*

Не требуется коррекция дозы.

##### *Пациенты детского возраста*

Отсутствует опыт применения препарата у детей.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

После повторных приемов клопидогрела 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 приёма клопидогрела в суточной дозе 75 мг у пациентов 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 расовой 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 литературные данные для представителей монголоидной расы для оценки клинической значимости генотипирования изофермента CYP2C19 в плане прогнозирования развития ишемических осложнений.

#### **Побочное действие**

Для оценки частоты развития нежелательных явлений используют следующую классификацию ВОЗ:

Очень часто ( $\geq 1/10$ )

Часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ )

Нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ )

Редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1000$ )

Очень редко ( $\geq 1/10\ 000$ )

Частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту развития нежелательного явления не представляется возможным).

*Со стороны крови и лимфатической системы:*

нечасто – тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия;

редко – нейтропения, включая тяжелую нейтропению;

очень редко – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия;

частота неизвестна – приобретенная гемофилия А.

*Со стороны иммунной системы:*

очень редко – анафилактические реакции, сывороточная болезнь;

частота неизвестна – перекрестная гиперчувствительность к другим тиенопиридинам (например, тиклопидину, прасугрелу);

*Со стороны нервной системы:*

нечасто – внутричерепное кровоизлияние (несколько случаев со смертельным исходом), головная боль, парестезии, головокружение;

очень редко – нарушения вкусового восприятия.

*Нарушения психики:*

очень редко – спутанность сознания, галлюцинации.

*Со стороны органа зрения:*

нечасто – ретинальное кровоизлияние, конъюнктивальное кровоизлияние, гемофтальм.

*Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*

редко – вертиго.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:*

часто – «синяки» (локальные подкожные кровоизлияния);

нечасто – кожная сыпь и зуд, тромбоцитопеническая пурпура;

очень редко – ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема), экзема, плоский лишай, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром),

эксфолиативная сыпь.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:*

нечасто – гематурия;

очень редко – гломерулопатия (в т.ч. гломерулонефрит), гиперкреатининемия.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

очень редко – кровоизлияния в мышцы и суставы, артрит, артралгия, миалгия.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

очень часто – желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боль в животе, диспепсия;

нечасто – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм;

редко – забрюшинное кровоизлияние;

очень редко – желудочно-кишечное кровотечение и забрюшинное кровоизлияние с летальным исходом, панкреатит, колит (включая язвенный колит или лимфоцитарный колит), стоматит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:*

очень редко – острая печёночная недостаточность, гепатит (неинфекционный).

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

часто – носовое кровотечение;

очень редко – кровотечение из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), интерстициальный пневмонит, бронхоспазм, эозинофильная пневмония.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

часто – гематома;

очень редко – тяжелые кровотечения, кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение артериального давления.

*Лабораторные и инструментальные данные:*

нечасто – удлинение времени кровотечения, уменьшение количества

нейтрофилов и/или тромбоцитов в периферической крови, нарушения функциональных проб печени, повышение концентрации креатинина в плазме крови.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

часто – кровотечения из места пунктирования сосудов;

очень редко – повышение температуры тела.

### **Передозировка**

*Симптомы:* увеличение времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

*Лечение:* при появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий, переливание тромбоцитарной массы. Специфического антидота нет.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

*Пероральные антикоагулянты:* одновременный прием клопидогрела и пероральных антикоагулянтов может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется. Клопидогрел не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз.

Назначение *ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa* 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:* АСК не изменяет эффекта клопидогрела, ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел усиливает влияние АСК на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом приём 500 мг АСК 2 раза в сутки в течение 1 дня не приводил к существенному увеличению времени

кровотечения, вызываемого приёмом клопидогрела. Между клопидогрелом и АСК 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 АСК 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. Совместное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение данной комбинации требует осторожности.

*Тромболитики:* безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована 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.

*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 неизвестно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому применение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом следует проводить с осторожностью.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):* так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития

кровотечения, совместное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.

### *Ингибиторы CYP2C19*

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, использование лекарственных препаратов, ингибирующих этот изофермент, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать совместного применения клопидогрела с препаратами, ингибирующими изофермент CYP2C19 (омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол).

### *Ингибиторы протонной помпы*

Если возникает необходимость назначить ингибиторы протонной помпы одновременно с клопидогрелом, следует применять препарат с наименьшим ингибированием CYP2C19 (пантопразол или лансопразол).

### *Другая комбинированная терапия*

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяемыми лекарственными препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:

- при применении клопидогрела совместно с ателололом, нифедипином или с обоими препаратами одновременно клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение фенobarбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;
- антацидные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела;

- согласно результатам исследования CAPRIE, фенитоин и тобутамид можно с безопасностью применять совместно с клопидогрелом. Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C19;

- в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия клопидогрела с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками, бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемическими средствами, коронарными вазодилататорами, гипогликемическими средствами (в т.ч. с инсулином), противосудорожными средствами, препаратами для заместительной гормональной терапии.

### **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 т.ч. скрытого.

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. раздел «Побочное действие») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, указывающих на возможность кровотечения, необходимо срочно сделать клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел, также как и другие антиагрегантные препараты, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов получающих 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 интенсивность кровотечений (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 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 вызвать 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 (самостоятельно 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, которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой, и является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

В период лечения необходимо контролировать функциональную активность печени. При тяжелых поражениях печени иметь в виду риск развития геморрагического диатеза.

Препарат следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функций почек.

Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (так как отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).

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 АЧТВ, сопровождающимся или не сопровождающимся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистами по данному 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 коронарном 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 изофермента CYP2C19 (см. подраздел «Фармакогенетика» раздела «Фармакологические свойства», разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы»).

Следует уточнять наличие в анамнезе у пациентов аллергических и/или гематологических реакций на другие производные тиенопиридина (тиклопидин, прасугрел), т.к. описаны случаи перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты, у которых ранее отмечалась аллергические и/или гематологические реакции на другие производные тиенопиридина, требуют тщательного наблюдения в течение всего периода терапии для выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелу.

Клопидогрел не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактозы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

***Влияние препарата на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации и быстроты психомоторных реакций***

Клопидогрел не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или для занятий потенциально опасными видами деятельности.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг. По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2, 3, 4, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года 6 мес.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «Изварино Фарма»,

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

*Претензии потребителей направлять в адрес ООО «Изварино Фарма»:*

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Тел.: (495) 232-56-55, факс: (495) 232-56-54