МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
КЛОПИДОГРЕЛ ВЕЛФАРМ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Клопидогрел Велфарм

Международное непатентованное наименование: клопидогрел

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: клопидогрела гидросульфат (бисульфат) – 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел – 75,000 мг).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный), целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия (примеллоза), кремния диоксид коллоидный (аэросил), натрия стеарилфумарат.

Состав оболочки: [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая поливиниловый спирт, титана диоксид, тальк, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000, полиэтиленоксид 4000), лецитин соевый, алюминиевый лак на основе красителя азорубин, алюминиевый лак на основе красителя пунцовый (Понсо 4R), алюминиевый лак на основе красителя индигокармин].

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до темно-розового цвета. На поперечном разрезе цвет ядра таблетки белый или белый с желтым оттенком.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство

Код АТХ: B01AC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с $P2Y_{12}$ рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию гликопротеинового GPIIb/IIIa комплекса, что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (приблизительно 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 Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозировке 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40 % – 60 %. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, в среднем, в течение 5 дней.

В ходе клинического исследования ACTIVE-A показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) (по сравнению с приемом только одной АСК) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне центральной нервной системы (ЦНС) или сосудистой смерти, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта.

Эффективность приема клопидогрела в сочетании с АСК выявлялась рано и сохранялась до 5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, наблюдалось в основном за счет большего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также наблюдалась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, прием клопидогрела в сочетании с АСК уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

Фармакокинетика

Всасывание

При однократном и повторном приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.

Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) 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 %.

Распределение

In 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.

Метаболизм

Клопидогрел 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.

C_{max} 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. C_{max} достигается приблизительно в течение 30-60 мин.

Выведение

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50 % радиоактивности выводится через почки и приблизительно 46 % радиоактивности выводится через кишечник. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг период полувыведения ($T_{½}$) клопидогрела составляет приблизительно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела $T_{½}$ его основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

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 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 CYP2C19 – 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.

Оценка влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях, не проводилась. Существуют данные ретроспективных анализов клинических исследований, для которых имеются результаты генотипирования пациентов, не обладают достаточной мощностью для оценки различия клинических исходов у слабых метаболизаторов клопидогрела по сравнению с интенсивными и промежуточными метоболизаторами.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в особых 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. Коррекция дозы не требуется.

Дети

Клинические данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозировке 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) 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

Не 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 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 к применению

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений (в комбинации с АСК) у пациентов с острым коронарным синдромом:

У взрослых пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесенною 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 стенированием 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 соотношение) 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»).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к клопидогрелу и/или любому из вспомогательных веществ препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозогалактозная 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 почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения);
- при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в особенности желудочно-кишечных или внутриглазных) и у пациентов, одновременно принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (таких как ацетилсалициловая кислота 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, варфарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, НПВП, в том числе, селективными ингибиторами

ЦОГ-2, а также другими лекарственными средствами, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

- при одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).
- при указаниях анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций, см. раздел «Особые указания»).
- при недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при сочетании с АСК, см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования 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 в следствие 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 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 эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его применения для матери.

Фертильность

В исследованиях на животных не выявлено неблагоприятное влияние клопидогрела на фертильность.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Недавно перенесенный инфаркт миокарда, недавно перенесенный инсульт и диагностированная окклюзионная переферических артерий

Рекомендуемая 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 клинических исследовании CURE большинство пациентов с острым коронарным синдромом дополнительно получали лечение гепарином.

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Рекомендованная 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. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

Фибрилляция предсердий

Клопидогрел 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 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 пациентов

Дети

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 почек

После повторных приемов клопидогрела в дозировке 75 мг/сутки у пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина (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 печени

После 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 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 Фармакокинетика», подраздел «Фармакогенетика»). Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события.

Пол

При сравнении фармакодинамических свойств клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. При сравнении клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой 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.

Побочное действие

Данные, полученные в ходе клинических исследований

Безопасность клопидогрела была 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, COMMTT и ACTIVE A.

Кровотечения и кровоизлияния

Сравнение монотерапии клопидогрелом и АСК

В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9,3 %. Частота тяжёлых 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 + АСК

В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, наблюдалось увеличение частоты развития больших кровотечений (3,7 % против 2,7 %), и малых кровотечений (5,1 % против 2,4 %). В основном, источниками больших кровотечений являлись желудочно-кишечный тракт 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 была достоверно выше 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 1,1 % 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 крови

В исследовании CAPRIE, тяжёлая нейтропения (< 0,45 x 10^9/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 приёме 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 х 10^9/л) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел и 0,1 % у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов ≤ 30 х 10^9/л.

В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.

Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE - A.

Нежелательные реакции представлены по системам органов в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA).

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; частота неизвестна (определить частоту возникновения побочного действия по имеющимся данным не представляется возможным).

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто – головная боль, головокружение, парестезия; редко – вертиго, частота неизвестна – нарушения вкусового восприятия, агевзия (регрессирует через несколько месяцев после прекращения приема препарата).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто – диспепсия, абдоминальные боли, диарея, нечасто – тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки; частота неизвестна – колит (в том числе язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто – увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови, лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофелия; частота неизвестна – случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений и 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 иммунной системы

Частота неизвестна – анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь, перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел).

Нарушения психики

Частота неизвестна – спутанность сознания, галлюцинации.

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 печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна – гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто – кожная сыпь, кожный зуд, частота неизвестна – макулезно-папулёзная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллёзный 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

Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение

При возникновении кровотечения должна быть проведена соответствующая терапия. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. Антидот клопидогрела не установлен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, применение которых связано с риском развития кровотечения

Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Лечение следует проводить с осторожностью.

Варфарин

Клопидогрел не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения Международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, длительно принимающих варфарин. Одновременный прием варфарина и других пероральных антикоагулянтов с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз, поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме варфарина и клопидогрела.

Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов

Назначение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, совместно с клопидогрелом повышает риск развития кровотечений и требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений (см. раздел «Особые указания»).

Ацетилсалициловая кислота

АСК не изменяет эффекта клопидогрела, ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Одновременный прием клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой в дозе 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, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года, при одновременном применении этих препаратов следует соблюдать осторожность.

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

антиагрегантный эффект клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому при одновременном применении этих препаратов следует соблюдать осторожность.

Тромболитики

Безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична наблюдаемой в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

Нестероидные противовоспалительные препараты.

При одновременном применении клопидогрела с НПВП может повышаться риск кровотечений. В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытую потерю крови через ЖКТ. В связи с отсутствием исследований взаимодействия клопидогрела с другими НПВП, в настоящее время неизвестно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому назначение НПВП, в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом следует проводить с осторожностью (см. «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.

Ингибиторы изофермента CYP2C19.

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

Ингибиторы протонной помпы.

Омепразол в дозе 80 мг одни раз в сутки, принимаемый одновременно с клопидогрелом или с интервалом в 12 часов после приема клопидогрела уменьшает воздействие активного метаболита на 45 % после приема нагрузочной дозы на 40 % после приема

поддерживающей дозы. Это снижение приводит к уменьшению ингибирования агрегации тромбоцитов соответственно на 39 % и 21 %. Предполагается, что эзомепразол оказывает аналогичное влияние на активность клопидогрела. В обсервационных и контролируемых клинических исследованиях были получены противоречивые данные в отношении клинической значимости такого взаимодействия (оцениваемой по риску возникновения больших сердечно-сосудистых осложнений). В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять клопидогрел совместно с омепразолом и эзомепразолом.

Если возникает необходимость назначить ингибиторы протонной помпы одновременно с клопидогрелом, следует применять препарат с наименьшим ингибированием CYP2C19 (пантопразол или ланзопразол). При одновременном применении с пантопразолом в дозе 80 мг 1 раз в сутки концентрация активного метаболита клопидогрела в плазме крови уменьшается на 20 % после приема нагрузочной дозы и на 14 % после приема поддерживающей дозы клопидогрела. При этом ингибирование агрегации тромбоцитов уменьшается соответственно на 15 % и 11 %.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8.

Было показано, 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 препаратов, преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций.

Прочие препараты.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий.

При применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами одновременно не наблюдалось клинически значимого фармакодинамического взаимодействия.

Одновременное применение фенобарбитала 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 абсорбцию клопидогрела.

Согласно результатам исследования CAPRIE, 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 CYP 2C9.

В клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий клопидогрела с ингибиторами АПФ, мочегонными бетаадреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, гиполипидемическими средствмиа, коронарные вазодилататоры, сахароснижающими препаратами (включая инсулин), противоэпилептическими средствами, препаратами заместительной гормональной терапии.

Особые указания

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель терапии и/или после инвазивных вмешательств на коронарных артериях или хирургических операций, необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков кровотечения, в том числе скрытого.

В случае появления симптомов, подозрительных на развитие кровотечения, следует срочно выполнить клинический анализ крови, оценить показатели системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); и провести другие необходимые диагностические исследования.

Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных), обусловленный травмами, хирургическими вмешательствами и другими патологическими состояниями, а также у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе ингибиторы циклооксигеназы-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), поэтому, за исключением особых клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке или стентирование коронарных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий) совместное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется.

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство, и нет необходимости в постоянной антитромбоцитарной терапии, то прием клопидогрела следует прекратить за 5 - 7 дней до операции.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при применении клопидогрела (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или без неё) остановка кровотечения может потребовать большего времени. В случае возникновения необычного (по локализации и/или продолжительности) кровотечения пациент должен сообщить об этом лечащему врачу. Пациенты должны также информировать врача о приеме клопидогрела, если им предстоят любые оперативные вмешательства (включая стоматологические манипуляции) и перед началом приема любого нового лекарственного препарата.

Следует уточнять наличие в анамнезе у пациентов гиперчувствительности к другим производным тиенопиридина (тиклопидин, прасугрел), т.к. описаны случаи перекрестных аллергических реакций между тиенопиридинами. Тиенопиридины могут вызывать умеренные или тяжелые аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (тромбоцитопения, нейтропения). Пациенты, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к другим тиенопиридинам, требуют тщательного наблюдения в течение всего периода терапии для выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелу.

В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза.

Сообщается о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающимся или не сопровождающимся развитием кровотечения, следует заподозрить возможность развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом должны лечиться у специалистов по этому заболеванию. Прием клопидогрела необходимо прекратить. В очень редких случаях после приема клопидогрела (иногда даже кратковременного) развивалась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Это состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими признаками, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП - потенциально смертельное состояние, требующее немедленного лечения, включая применение плазмафереза.

Прием клопидогрела нельзя рекомендовать в остром периоде (менее 7 дней) ишемического инсульта из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности его применения.

При тяжелых нарушениях функции печени прием клопидогрела противопоказан в связи с высоким риском развития геморрагического диатеза. Опыт применения препарата у пациентов с умеренным нарушением функции печени ограничен, поэтому этим пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг.

7, 10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 таблеток в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена низкого давления.

Каждую банку, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С и влажности от 10 до 65 %.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия

125362, г. Москва, ул. Водников, д. 2, офис 31

Производитель/Организация, принимающая претензии

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия

Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru

Сообщить о нежелательных реакциях можно по телефону (3522) 55-51-80 или на сайте: www.brightway.ru, в разделе «VELPHARM» - «Фармаконадзор».