МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001976- 150817
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

КЛОПИДОГРЕЛ-РИХТЕР
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-001976

Торговое наименование: Клопидогрел-Рихтер (Clopidogrel-Richter)

Международное непатентованное наименование: клопидогрел (clopidogrel)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Действующее вещество:

Клопидогрела гидросульфат – 97,857 мг (эквивалентно клопидогрелу основанию 75,000 мг).

Вспомогательные вещества:

Ядро таблетки: кремния диоксид коллоидный, гипролоза, лактоза, кроскармеллоза натрия, глицерил дибегенат.

Оболочка таблетки: опадрай II желтый 31К32672 (состав опадрая: гипромеллоза, тип 2910, лактозы моногидрат, титана диоксид (Е171), триацетин, краситель железа оксид желтый (Е172)).

Описание

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. Цвет ядра таблеток на изломе – белый или почти белый.

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 P2Y12 рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию гликопротеинового GPIIb/IIIa комплекса, 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 Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 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.

Фармакокинетика

Всасывание

При однократном и повторном приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается. Средние значения максимальной концентрации (C_{max}) неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после приема препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела почками, его абсорбция составляет примерно 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, 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 системы 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, 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 в течение приблизительно 30-60 мин.

Выведение

В течение 120 ч после приема внутрь ^{14}C-меченого клопидогрела около 50 % радио–активности выводится через почки с мочой и приблизительно 46 % радиоактивности – через кишечник, с каловыми массами. После однократного приема внутрь дозы 75 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела $T_{1/2}$ 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 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 генотипов 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 исследования и мета-анализа, в которые включали людей с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, достоверная разница экспозиции активного метаболита и средней степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 отсутствовала. У добровольцев с низкой активностью этого изофермента экспозиция активного метаболита снизилась по сравнению с таковой у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19.

При применении клопидогрела в дозах 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг) у пациентов с низким метаболизмом экспозиция активного метаболита была выше, чем при применении схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме того, степень ингибирования агрегации тромбоцитов была сходной с таковой в группах пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19, получавших клопидогрел по схеме 300 мг/75 мг. Однако схема дозирования клопидогрела в группе пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 не определена в исследованиях, предполагавших изучение клинических исходов. Проведенные до настоящего времени клинические исследования имели недостаточный объем выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в особых группах пациентов (пациенты пожилого возраста, дети, пациенты с нарушением функции почек и печени) не изучена.

Пациенты пожилого возраста

У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было выявлено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Коррекции дозы у лиц пожилого возраста не требуется.

Дети

Данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторного применения клопидогрела в дозе 75 мг в сутки у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 5-15 мл/мин) степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ниже на 25 % чем у здоровых добровольцев. Однако удлинение времени кровотечения было подобно таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

После применения клопидогрела в дозе 75 мг в сутки в течение 10 дней у пациентов с тяжелым нарушением функции печени степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и средний показатель удлинения времени кровотечения были сопоставимы со здоровыми добровольцами.

Этнические особенности

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, ассоциирующихся с промежуточным или сниженным метаболизмом, отличается у представителей различных расовых/этнических групп (см. подраздел «Фармакогенетика»). Имеются ограниченные литературные данные, позволяющие оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 на клинические исходы для пациентов монголоидной расы.

Показания к применению

Предотвращение атеротромботических осложнений:

- у взрослых 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 взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:
  - без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование коронарной артерии

при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);

- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии (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 ацетилсалициловой кислотой).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.
- Редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность 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 частности, желудочно-кишечных или внутриглазных), и особенно при одновременном применении лекарственных средств, которые могут вызвать повреждения слизистой

оболочки желудочно-кишечного тракта (таких как ацетилсалициловая кислота (АСК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)).

- 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 циклооксигеназы-2 (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 опосредованных неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Так как не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека, и вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо.

Период грудного вскармливания

В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека –

неизвестно. Так как многие лекарственные средства могут экскретироваться в грудное молоко и оказывать неблагоприятное воздействие на ребенка, лечащий врач, исходя из важности приема препарата для матери, должен рекомендовать ей или прекратить прием препарата Клопидогрел-Рихтер или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Клопидогрел-Рихтер следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

При инфаркте миокарда, ишемическом инсульте и диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий: препарат принимается по 75 мг один раз в сутки.

У пациентов с инфарктом миокарда лечение можно начинать с первых дней до 35 дня инфаркта миокарда, а у пациентов с ишемическим инсультом – в сроки от 7 дней до 6 месяцев после ишемического инсульта.

При остром коронарном синдроме:

- без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение препаратом Клопидогрел-Рихтер следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы – 300 мг (4 таблетки), а затем продолжить прием препарата в дозе 75 мг один раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 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. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 месяцев, а максимальный благоприятный эффект наблюдался к третьему месяцу лечения.
- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST): Клопидогрел-Рихтер следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг (4 таблетки) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без тромболитических средств. У пациентов старше 75 лет лечение препаратом Клопидогрел-Рихтер должно начинаться без приема нагрузочной дозы. Комбинированная терапия должна быть начата как можно раньше после

появления симптомов заболевания и продолжаться не менее четырех недель. Эффективность применения комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты при этом показании свыше 4-х недель не изучалась.

При фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии):

Клопидогрел-Рихтер следует принимать один раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с препаратом Клопидогрел-Рихтер надо начинать и затем продолжать прием ацетилсалициловой кислоты (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 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).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

Отсутствует опыт применения препарата у детей.

Пациенты с нарушением функции почек

Опыт применения у пациентов с нарушением функции почек ограничен.

Пациенты с нарушением функции печени

Опыт применения у пациентов с заболеваниями печени средней степени тяжести (у которых могут быть проявления геморрагического диатеза) ограничен.

Побочное действие

Для оценки частоты развития нежелательных явлений используют следующую классификацию ВОЗ: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (определить частоту возникновения нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным).

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, головокружение, парестезия;

Редко: вертиго;

Частота неизвестна: нарушения вкусового восприятия.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Часто: диспепсия, боль в животе, 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 кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, зуд;

Частота неизвестна: макулезно-папулезная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром лекарственной гипер–чувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: носовое кровотечение, гематома, «синяки», желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение в месте инъекции;

Нечасто: увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови; лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия, кровоизлияние в глаз (в конъюнктиву, в ткани и сетчатку глаза), случаи кровотечения с летальным исходом (особенно внутричерепное), гематурия, кровоизлияния в кожу (пурпура);

Редко - забрюшинное кровоизлияние, нейтропения, включая тяжелую нейтропению;

Частота неизвестна: случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных (гемартроз), кровотечений из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности, желудочно-кишечных кровотечений и забрюшинных кровоизлияний); тяжелая тромбоцитопения, агранулоцитоз, гранулоцитопения,

апластическая анемия/панцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), приобретенная гемофилия А.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел) (см. раздел «Особые указания»).

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 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

Редко: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Частота неизвестна: лихорадка.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Частота неизвестна: отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом лечащему врачу.

Передозировка

Симптомы: передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение: при появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

С лекарственными средствами, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения

Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Одновременное применение с клопидогрелом лекарственных препаратов, при котором существует риск развития кровотечения, следует проводить с осторожностью.

С варфарином

Хотя прием клопидогрела 75 мг в сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО (Международное нормализированное отношение) у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому одновременное применение варфарина и клопидогрела не рекомендовано.

С блокаторами гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия между клопидогрелом и блокаторами IIb/IIIa-рецепторов их совместное применение требует осторожности, особенно у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»).

С ацетилсалициловой кислотой

АСК не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела (АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов), но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген-индуцируемую

агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием АСК по 500 мг 2 раза в день в течение одних суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Так как между клопидогрелом и АСК возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения, при их одновременном применении следует соблюдать осторожность. Тем не менее, в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК (75-325 мг один раз в сутки) до одного года.

С гепарином

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых лиц, 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 клопидогрела и гепарина требует осторожности.

С тромболитиками

Безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепарина была изучена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична таковой, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК.

С НПВП

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через желудочно-кишечный тракт. 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 применение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

С СИОЗС

Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.

С другой одновременно проводимой терапией

С сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, применение лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, может привести к уменьшению образования активного метаболита клопидогрела.

Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19. Сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, эфавиренз.

Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола) (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармакогенетика», раздел «Особые указания»). Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует принимать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол и лансопразол.

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

- при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими этими лекарственными средствами, принимаемыми одновременно, клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение фенобарбитала и эстрогенов не оказывало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;

- антацидные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела. Нет свидетельств того, что другие лекарственные препараты, снижающие кислотность желудочного сока, такие как блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогрела;

- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE).

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в том числе инсулин), противоэпилептические средства, блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

С лекарственными средствами, являющимися 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.

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, которые могут указывать на возможное кровотечение, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (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 или тромболитические препараты, или другие лекарственные средства, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений, такие как пентоксифиллин.

За пациентами следует внимательно наблюдать на предмет появления любых симптомов кровотечения, включая скрытое кровотечение, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургических вмешательств. Одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может увеличить интенсивность кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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, 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.

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении 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 недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, ввиду недостаточности данных, клопидогрел не рекомендуется применять в течение первых 7 дней после острого ишемического инсульта.

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. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», раздел «С осторожностью»).

Осторожность требуется при одновременном применении клопидогрела с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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.
Опыт применения клопидогрела у пациентов с почечной недостаточностью ограничен. Поэтому клопидогрел следует с осторожность применять у данной категории пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и на работу с механизмами

Клопидогрел не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами или на работу с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 14 таблеток в блистер из твердой алюминиевой фольги и твердой белой непрозрачной ПВХ/ПТФХЭ/ПВХ фольги. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Производитель

Гедеон Рихтер Румыния А.О.,

540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99 – 105, Румыния

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,

Тел.: (495) 363-39-50, Факс: (495) 363-39-49

Заместитель Директора Представительства

ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва Волович Н.В.