МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
# ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## Клопидогрел-Тева

МИНЗДРАВ РОССИИ
ПТ-000374-100620
СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер**:

**Торговое наименование препарата**: Клопидогрел-Тева

**Международное непатентованное наименование**: клопидогрел

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

**Состав**

В 1 таблетке содержится: *действующее вещество*: клопидогрел (в виде клопидогрела гидросульфата (бисульфата)) 75 мг (97,875 мг); *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат (200 меш) 60,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Авицел РН 101) 40,125 мг, гипролоза 3,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Авицел РН 112) 26,0 мг, кросповидон 6,0 мг, масло растительное гидрогенизированное тип I (Стеротекс-Дритекс) 10,0 мг, натрия лаурилсульфат 7,0 мг; *пленочная оболочка*: Опадрай II OY-L-34836 розовый (лактозы моногидрат 2,16 мг, гипромеллоза 15 сР (Е464) 1,68 мг, титана диоксид (Е171) 1,53 мг, макрогол-4000 0,60 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,024 мг, индигокармин 0,0030 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,0006 мг).

**Описание**

Таблетки капсуловидной формы, покрытые плёночной оболочкой, светло-розового или розового цвета с гравировкой «93» на одной стороне и «7314» – на другой.

**Фармакотерапевтическая группа**: антиагрегантное средство

**Код АТХ:** B01AC04

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Клопидогрел – препарат из группы антиагрегантов, представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Клопидогрел метаболизируется при участии изоферментов системы цитохрома Р450 (CYP450). Механизм действия активного метаболита клопидогрела связан с селективным ингибированием связывания аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y12 рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, что приводит к подавлению агрегации (слипания) тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего

оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление их нормальной функции происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется клопидогрелом за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.

Так как образование активного метаболита препарата происходит при участии изоферментов системы Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом (см. раздел «Фармакогенетика») 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 сохраняется на постоянном уровне (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется препаратом 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.

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

Клиническое исследование показало, 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, было в основном за счет большего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболии вне ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, прием клопидогрела в сочетании с АСК уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

Переход с терапии ингибитором рецепторов P2Y12 на лечение клопидогрелом в сочетании с АСК после завершения острой фазы острого инфаркта миокарда (ОИМ) изучался в двух рандомизированных клинических исследованиях (TOPIC и TROPICAL-ACS).

В рандомизированном открытом клиническом исследовании TOPIC принимали участие пациенты, перенесшие ОИМ, которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациенты, получавшие АСК и один из более активных ингибиторов рецепторов P2Y12, у которых не развились неблагоприятные события в течение одного месяца, или были переведены на терапию фиксированной комбинацией АСК и клопидогрела (деэскалация двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ)) или продолжили принимать ранее назначенные лекарственные препараты (неизменная ДАТ).

События, включенные в комбинированную первичную конечную точку (смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульт, экстренная реваскуляризация и кровотечения типа 2 или более тяжелые по шкале BARC (Исследовательского академического консорциума по кровотечениям)), через один год после перенесенного ОИМ были зарегистрированы у 43 из 322 пациентов (13,4 %) в группе деэскалации ДАТ и 85 пациентов из 323 (26,3 %) в группе неизменной ДАТ ($p < 0,01$).

Статистически значимое различие в основном обусловлено сокращением количества случаев кровотечения, в том числе кровотечений, которые по шкале BARC были равны или выше 2 (4 % в группе деэскалации и 14,9 % в группе, получавшей неизмененную ДАТ), при этом не наблюдалось существенных различий в частоте ишемических осложнений ($p=0,36$).

В рандомизированное открытое клиническое исследование TROPICAL-ACS были включены 2610 пациентов с ОИМ, подтвержденным анализом на биомаркеры, после проведение ЧКВ. Пациенты были рандомизированы в группах для получения прасугрела (дни 0-14) или прасугрела (дни 0-7), а затем клопидогрела (дни 8-14) в комбинации с АСК. На 14-й день была проведена оценка функции тромбоцитов. Пациенты из первой группы терапии только прасугрелом продолжали принимать препарат в течение 11,5 месяцев. У пациентов из группы замены терапии был выполнен анализ на высокую реактивность тромбоцитов (ВРТ). Пациенты с ВРТ $\geq$ 46 единиц были снова переведены на терапию прасугрелом, которую получали в течение 11,5 месяцев. Пациенты с ВРТ < 46 единиц продолжили лечение клопидогрелом в дозе 75 мг/сутки в течение 11,5 месяцев. Таким образом, в группе управляемой замены терапии пациенты получали или прасугрел (40 %) или клопидогрел (60 %). Все пациенты получали АСК, последующее наблюдение продолжалось в течение одного года.

Первичная конечная точка включала комбинацию сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и кровотечения типа 2 или более по шкале BARC. Исследование продемонстрировало отсутствие различий между группами по первичной конечной точке по критерию non inferiority. Управляемая замена терапии не привела к повышению риска развития ишемических осложнений (2,5 % в группе деэскалации и 3,2 % в контрольной группе), а также частоты кровотечений типа 2 или более по шкале BARC.

***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 (около 2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются в среднем через 45 минут после перорального приема препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела в мочу его абсорбция составляет примерно 50 %.

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

*Метаболизм.* Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* препарат метаболизируется двумя путями: первый осуществляется с помощью эстераз и приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов), а второй путь осуществляется с помощью изоферментов системы цитохрома Р450. Вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного. *In vitro* этот путь метаболизма осуществляется под влиянием изоферментов CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя агрегацию этих клеток крови.

$C_{max}$ активного метаболита клопидогрела после однократного приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает $C_{max}$ после 4-х дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. $C_{max}$ достигается в течение приблизительно 30-60 минут.

*Выведение.* У человека в течение 120 часов после приема внутрь $^{14}C$-меченного клопидогрела около 50 % радиоактивности выделяется через почки (в мочу) и приблизительно 46 % радиоактивности выводится через кишечник с калом. После однократного приема внутрь дозы 75 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) клопидогрела составляет примерно 6 часов. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела $T_{1/2}$ его основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 часов.

*Фармакогенетика*

Под действием изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит – 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, при исследовании агрегации тромбоцитов

*ex vivo*, варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85 %) и монголоидной расы (99 %). Другие аллели, с которыми связывается отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы – 2 %, у лиц негроидной расы – 4 % и у лиц монголоидной расы – 14 %. Для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19 существуют соответствующие тесты.

По данным перекрестного клинического исследования с участием добровольцев (40 добровольцев) каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) (индуцированной АДФ) у лиц 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 часа) и 37 % (на 5 день исследования) по сравнению с ИАТ, составляющими 39 % (через 24 часа) и 58 % (на 5 день исследования) у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19, и 37 % (через 24 часа) и 60 % (на 5 день исследования) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали схему лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ составляло 32 % (через 24 часа) 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 метаболизма с помощью изофермента CYP2C19, получавших схему лечения 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен.

Аналогично результатам данного исследования мета-анализ шести клинических исследований с участием 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 же время ИАТ было снижено с разницей на 5,9 % и 21,4 % соответственно.

Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях, однако в настоящее время имеются несколько ретроспективных анализов. Результаты генотипирования получены в ходе следующих клинических исследований: CURE, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, TRITON-TIMI 38 и ACTIVE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях.

В клиническом исследовании TRITON-TIMI 38 и 3-х когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с промежуточной или низкой активностью изофермента CYP2C19 имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с таковыми у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19.

В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon) увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (при их сравнении с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2C19).

В исследованиях CURE, CLARITY, ACTIVE-A и одном из когортных исследований (Trenk) не наблюдалось увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений при применении клопидогрела в зависимости от интенсивности CYP2C19-метаболизма.

Проведенные до настоящего времени анализы не имели достаточного объема выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов, получавших препарат, с низкой активностью изофермента CYP2C19.

*Отдельные группы пациентов*

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в отдельных группах пациентов не изучена.

*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 дозировке 75 мг в сутки. Кроме того, у всех пациентов наблюдалась хорошая переносимость препарата.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Не было значимых отличий в степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после повторных приемов 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 было 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.

*Пациенты женского и мужского пола*

В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечений не было. В большом контролируемом клиническом исследовании (клопидогрел в сравнении 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.

**Показания для применения**

*Вторичная профилактика атеротромботических осложнений*

- У взрослых пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесенного ишемического инсульта (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей повторный ишемический инсульт (с летальным исходом или без него), повторный инфаркт миокарда (с летальным исходом или без него) и иную сердечно-сосудистую смерть.
- У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:
  - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или

инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт или 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 «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

**Противопоказания для применения**

- Повышенная чувствительность к клопидогрелу и/или любому из вспомогательных веществ.
- 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 «Применение при беременности и в 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 особенно при одновременном применении лекарственных средств, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (таких как АСК и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).
- У пациентов с повышенным риском 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 связано с риском развития кровотечений, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами», «Особые указания»).
- При одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. разделы «Фармакологические свойства» («Фармакогенетика»), «Способ применения и дозы», «Особые указания»).
- При указании в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие лекарственные препараты из группы тиенопиридинов (такие как тиклопидин, прасугрел) в связи с возможностью развития перекрестных аллергических и гематологических 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 ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Так как не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека, и вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо.

*Период грудного вскармливания*

В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Неизвестно, выделяется ли клопидогрел с грудным молоком человека. Так как многие лекарственные средства могут экскретироваться в грудное молоко и оказывать неблагоприятное воздействие на грудного ребенка, то лечащий врач, исходя из важности приема клопидогрела для матери, должен рекомендовать ей или прекратить прием препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания.

**Способ применения и дозы**

Внутрь, независимо от приема пищи.

*Недавно перенесенный инфаркт миокарда, недавно перенесенный инсульт или диагностированная окклюзионная болезнь периферических 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 клиническом 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 (в исследовании CLARITY

принималась нагрузочная доза 300 мг). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

*Фибрилляция предсердий*

Клопидогрел следует принимать один раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке 75-100 мг ежедневно (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

*Фармакогенетика (пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19)*

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг 1 раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. раздел «Фармакологические свойства», подразделы «Фармакодинамика», «Фармакогенетика»). У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 можно рассмотреть вопрос о применении более высоких доз клопидогрела. Точный режим дозирования для данной популяции пациентов в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен.

*Особые группы пациентов*

*Детский возраст до 18 лет*

Безопасность и эффективность применения препарата в педиатрических популяциях не установлены.

*Пациенты старше 75 лет*

Коррекции дозы не требуется. У добровольцев старше 75 лет при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения.

*Пациенты с нарушением функции почек*

После повторных приемов клопидогрела в дозировке 75 мг/сутки у пациентов с тяжелым поражением почек (КК от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (25 %) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения сравнимо с данными у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозировке 75 мг в сутки.

*Пациенты с нарушением функции 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 «Фармакологические свойства», подразделы «Фармакодинамика», «Фармакогенетика»). Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события.

*Пол*

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

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).

**Побочное действие**

*Данные, полученные в клинических исследованиях*

Безопасность клопидогрела была изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе более чем у 12000 пациентов, получавших лечение в течение 1 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 эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT 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 тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой: 1,4 % и 1,6 % соответственно.

В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла 2,0 % и 2,7 % соответственно, в том числе частота желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, составляла 0,7 % и 1,1 % соответственно.

Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела по сравнению с приемом АСК была выше – 7,3 % против 6,5 % соответственно.

Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой – 0,6 % или 0,4 % соответственно. Наиболее часто сообщалось о развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки, носовое кровотечение. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом, конъюнктивальных).

Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой – 0,4 % или 0,5 % соответственно.

*Сравнение комбинированной терапии клопидогрел + АСК и плацебо + 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 ЖКТ и места пункции артерий.

Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, достоверно не различалась – 2,2 % и 1,8 % соответственно; частота развития фатальных кровотечений была одинаковой – 0,2 % при обоих видах терапии.

Частота возникновения не угрожающих жизни, больших кровотечений 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 – 1,3 % в группе клопидогрел + АСК против 1,1 % в группе плацебо + АСК. 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 ЖКТ (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 тяжелая нейтропения (< $0{,}45 \cdot 10^9$/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 приеме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении.

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.

Частота возникновения тяжёлой 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 $\leq 30 \cdot 10^9$/л.

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

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

Частота нежелательных реакций, которые наблюдались во время проведения клинических исследований или поступали в виде спонтанных сообщений, представлена в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ≥ 1/10; часто ≥ 1/100 и < 1/10; нечасто ≥ 1/1000 и < 1/100; редко ≥ 1/10000 и < 1/1000; очень редко < 1/10000; частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

*Нарушения со стороны нервной системы*: нечасто – головная боль, головокружение, парестезия, редко – вертиго.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: часто – диспепсия, абдоминальные боли, диарея; нечасто – тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – кожная сыпь, кожный зуд.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто – увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови; лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия.

*Постмаркетинговый опыт применения препарата*

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* частота неизвестна – случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечений и забрюшинных кровоизлияний); агранулоцитоза, гранулоцитопении, апластической анемии/панцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), приобретенной гемофилии А.

*Нарушения со стороны сердца:* частота неизвестна – синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* частота неизвестна – анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрёстные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел) (см. раздел «Особые указания»); аутоиммунный инсулиновый синдром, который может привести к тяжелой

гипогликемии, особенно у пациентов с HLA DRA4 серотипом (чаще встречается у японской популяции).

*Нарушения психики:* частота неизвестна – спутанность сознания, галлюцинации.

*Нарушения со стороны нервной системы*: частота неизвестна – нарушения вкусового восприятия, агевзия.

*Нарушения со стороны сосудов:* частота неизвестна – васкулит, снижение артериального давления.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* частота неизвестна – бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: частота неизвестна – колит (в том числе, язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*: очень редко – гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: частота неизвестна – макулезно-папулезная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), острый генерализованный, экзантематозный пустулез, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* частота неизвестна – артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* частота неизвестна – гломерулонефрит.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* частота неизвестна – гинекомастия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* частота неизвестна – лихорадка.

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

**Передозировка**

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

*Лечение:* при появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения,

рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. Специфического антидота нет.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

*Лекарственные средства, применение которых связано с риском развития кровотечения:* имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие потенциального аддитивного эффекта при применении этих средств с клопидогрелом. Лечение следует проводить с осторожностью.

*Варфарин*: хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или международного нормализированного отношения (МНО) у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме варфарина и клопидогрела.

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

*Ацетилсалициловая кислота:* АСК не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом приём АСК по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения 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 (75-325 мг в сутки) до одного года.

*Гепарин:* по данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение клопидогрела и гепарина требует осторожности.

*Тромболитики:* 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.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*: в клиническом исследовании, проведённом с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Однако в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВП, в настоящее время не известно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому при одновременном применении НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2 с клопидогрелом, следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):* так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, при одновременном применении СИОЗС с клопидогрелом следует соблюдать осторожность.

*Ингибиторы 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 рекомендуется избегать одновременного применения клопидогрела и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 (омепразола, эзомепразола, флувоксамина, флуоксетина, моклобемида, вориконазола, флуконазола, тиклопидина, ципрофлоксацина, циметидина, карбамазепина, окскарбазепина, хлорамфеникола).

Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола) (см. разделы «Фармакологические свойства» («Фармакокинетика», «Фармакогенетика»), «Особые указания»). Если возникает необходимость назначить ингибиторы протонной помпы одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19 (пантопразол или 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 одновременном применении клопидогрела с *атенололом и/или нифедипином*, принимаемыми одновременно, клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;

- одновременное применение с *фенобарбиталом* и *эстрогенами* 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;
- *фенитоин* и *толбутамид* 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 при участии изофермента CYP2C9 семейства цитохрома Р450;
- *ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в том числе инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия* и *блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов*: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

*Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8*: 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 средств, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения плазменных концентраций.

*Противовирусные препараты*: выявлено снижение действия активного метаболита клопидогрела и снижение ингибирования тромбоцитов при приеме клопидогрела на фоне терапии ВИЧ *ритонавиром* или *кобицистатом*. Клиническая значимость этих результатов не определена, однако были получены сообщения о тромботических осложнениях при приеме клопидогрела на фоне терапии ВИЧ. Применение клопидогрела на фоне терапии ВИЧ не рекомендуется.

*Опиоидные агонисты*

Как и в случае с другими пероральными ингибиторами P2Y12, одновременное применение опиоидных агонистов может задерживать и уменьшать абсорбцию клопидогрела, вероятно, из-за замедленного опорожнения желудка. Клиническое значение данного взаимодействия неизвестно. Следует рассмотреть возможность назначения парентерального антиагрегатного препарата у пациентов с острым коронарным синдромом, требующих

одновременного применения морфина или других опиоидных агонистов.

**Особые указания**

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе и скрытого.

В связи с риском развития кровотечения и нежелательных эффектов со стороны крови (см. раздел «Побочное действие») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить 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.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении клопидогрела и варфарина.

Если пациенту предстоит плановая хирургическая операция, и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 5-7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных). Препараты, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (такие как АСК, НПВП) у пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять с осторожностью.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения, им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного)

отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих высокий риск развития повторных ишемических осложнений, комбинация АСК и клопидогрела повышает частоту развития больших кровотечений. Поэтому такая комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от ее применения.

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистами по 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, которые могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью CYP2C19 (см. разделы «Фармакологические свойства» («Фармакокинетика», «Фармакогенетика»), «С осторожностью», «Способ применения и дозы»).

У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел «Побочное действие»). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов, могут иметь

повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологический реакций.

В период лечения необходимо контролировать функциональное состояние печени. При тяжелых поражениях печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.

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

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Клопидогрел не оказывает существенного влияния на способность управлять автомобилем или занятий другими потенциально опасными видами деятельности.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.

По 7 таблеток в блистер из полиамида/алюминиевой фольги/ПВХ/алюминиевой фольги.

По 2, 4, 8 или 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 10 таблеток в блистер из полиамида/алюминиевой фольги/ПВХ/алюминиевой фольги.

По 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

*При производстве на ООО «Тева», Россия*

По 7 таблеток в блистер из полиамида/алюминиевой фольги/ПВХ/алюминиевой фольги.

По 2, 4, 8 или 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата**

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

**Производитель**

1. Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

18 Эли Гурвитц Ст., Инд. Зоун, Кфар Саба, Израиль

2. ООО «Тева»,

Россия, Ярославская обл., г. Ярославль, ул. 1-я Технологическая, д. 20

**Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Специалист по регистрации Кочергина И.Г.