

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Лопирел

Регистрационный номер:**Торговое название препарата:** Лопирел**Международное непатентованное название:** клопидогрел**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**

активное вещество: клопидогрел гидросульфат - 97,87 мг, соответствующий 75 мг клопидогрела основания;

вспомогательные вещества: лактоза - 78,13 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 68,75 мг, кросповидон (тип А) - 13,75 мг, глицерил дибегенат - 8,25 мг, тальк - 8,25 мг, Опадрай II 85G34669 Розовый около 8,25 мг (спирт поливиниловый - 3,63 мг, тальк - 1,65 мг, титана диоксид (E171) - 1,63 мг, макрогол 3350 - 1,02 мг, лецитин (E322) - 0,29 мг, краситель железа оксид красный (E172) - 0,03 мг).

Описание

Круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, таблетки розового цвета с гравировкой «I» с одной стороны.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: антиагрегантное средство**КОД АТХ:** B01AC04**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****ФАРМАКОДИНАМИКА***Механизм действия*

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из метаболитов которого является активным и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела избирательно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y₁₂-рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса гликопротеина IIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной

функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызываемая агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ. Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.

Фармакодинамические свойства

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 при приеме дозы 75 мг/сут 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Клиническое исследование ACTIVE-A показало, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были способны принимать не прямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (по сравнению с приемом только одной ацетилсалициловой кислоты) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне центральной нервной системы (ЦНС) или сосудистой смертности, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта.

Эффективность приема клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой выявлялась рано и сохранялась до 5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, было в основном за счет большего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне

ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, прием клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После однократного приема и при курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Средние значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) неизмененного клопидогрела составляют около 2,2-2,5 нг/мл и достигаются примерно через 45 минут после приема. По данным выведения метаболитов клопидогрела почками его абсорбция составляет не менее 50%.

Распределение

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

Метаболизм

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый - через эстеразы и последующий гидролиз с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85%) от циркулирующих в системном кровотоке метаболитов, а второй путь - через систему цитохрома P450. Первоначально клопидогрел метаболизируется до 2-оксиклопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксиклопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела - тиольного производного клопидогрела. *In vitro* этот путь метаболизма происходит при участии изоферментов CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, ингибируя, таким образом, их агрегацию.

При однократном приеме клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг C_{max} активного метаболита в 2 раза превышает C_{max} при приеме клопидогрел в поддерживающей дозе 75 мг в течение 4 дней. C_{max} активного метаболита достигается через 30-60 мин после приема клопидогрела.

Выведение

В течение 120 часов после приема внутрь человеком ^{14}C -меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется через почки и приблизительно 46% радиоактивности -

через кишечник. После однократного приема внутрь дозы 75 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) клопидогрела составляет около 6 часов. После однократного приема и приема повторных доз $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 часов.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит - 2-оксиклопидогрел. 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, являющиеся слабыми метаболизаторами, должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов слабых метаболизаторов CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2%, у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%.

В перекрестном исследовании, проведенном на 40 добровольцах, по 10 человек в каждой группе с четырьмя подтипами изофермента CYP2C19 (ультрабыстрые метаболизаторы, интенсивные метаболизаторы, промежуточные метаболизаторы, слабые метаболизаторы) оценивалась фармакокинетика и антиагрегантное действие при приеме клопидогрела в дозе 300 мг с последующим его приемом по 75 мг/сут и при приеме клопидогрела в дозе 600 мг с последующим его приемом по 150 мг/сут в течение 5 дней (достижение равновесного состояния). Каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) (индуцированной АДФ) у ультрабыстрых, интенсивных и промежуточных метаболизаторов выявлено не было. У слабых метаболизаторов экспозиция активного метаболита снижалась на 63-71% по сравнению с интенсивными метаболизаторами. При использовании схемы лечения 300 мг/75 мг у слабых метаболизаторов антитромбоцитарное действие снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24% (через 24 ч) и 37% (на 5 день лечения) по сравнению с ИАТ, составляющими 39% (через 24 ч) и 58% (на 5 день лечения) у интенсивных метаболизаторов и 37% (через 24 ч) и 60% (на 5 день лечения) у промежуточных метаболизаторов. Если слабые

метаболизаторы получали схему лечения 600 мг/150 мг, экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме того, ИАТ составляло 32% (через 24 ч) и 61% (на 5 день лечения), что было больше такового у слабых метаболизаторов, получавших схему лечения 300 мг/75 мг и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19-метаболизма, получавших схему лечения 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы пока не установлен.

В соответствии с результатами данного исследования в метаанализ шести исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что у промежуточных метаболизаторов экспозиция активного метаболита снижалась на 28%, а у слабых метаболизаторов - на 72%, хотя ИАТ было снижено по сравнению с интенсивными метаболизаторами с различиями в ИАТ, составляющими 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 на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов. Результаты генотипирования имеются в следующих клинических исследованиях: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) и ACTIVE-A (n=601), а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях.

В исследовании TRITON-TIMI 38 и 3 когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с промежуточным или слабым метаболизмом имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с таковыми у интенсивных метаболизаторов.

В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon), увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у слабых метаболизаторов (при их сравнении с интенсивными метаболизаторами).

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

Проведенные до настоящего времени клинические исследования не имели достаточного объема выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

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

Фармакокинетика клопидогрела у детей не изучена.

У пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина (КК) 5-15 мл/мин) после повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут инициирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (25%) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Клопидогрел хорошо переносился у всех пациентов.

У пациентов с тяжелым поражением печени после ежедневного приема клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение 10 дней ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C9, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм, отлична у представителей различных расовых групп. Имеются очень небольшие литературные данные среди представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить значение генотипирования изофермента CYP2C9 для развития ишемических осложнений.

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 при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);
- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном

лечении и возможности проведения тромболизиса (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 кровотечений (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому вспомогательному веществу препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- беременность и период кормления грудью;
- 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 травмах, хирургических вмешательствах (риск усиления кровотечения);
- при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных);
- при одновременном назначении ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС);
- при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2);
- при одновременном назначении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa;
- при указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие, как тиклопидин, прасугрел) в связи с возможностью перекрестных аллергических и гематологических реакций (см. раздел «Особые указания»);

— у пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 (у пациентов, являющихся слабыми CYP2C19-метаболизаторами, при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие; слабые метаболизаторы, получающие клопидогрел в рекомендованных дозах, при остром коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве, могут иметь более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты с нормальной функцией изофермента CYP2C19).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

В качестве меры предосторожности противопоказан прием препарата Лопирел при беременности из-за отсутствия клинических данных по его приему беременными женщинами, хотя исследования клопидогрела на животных и не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие.

Период кормления грудью

Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Лопирел следует прекратить, так как в исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты выделяются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека неизвестно.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Лопирел принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые и лица пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий

Препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)

Лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75–325 мг/сут). 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.

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

Клопидогрел следует принимать однократно по 75 мг/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов, и продолжают в течение, по крайней мере, 4 недели. Эффективность применения комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты при этом показании свыше 4-х недель не изучалась.

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)

Клопидогрел следует принимать 1 раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать прием ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/сут).

Пропуск приема очередной дозы

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

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

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 *Фармакокинетика*). Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Дети

Препарат Лопирел не следует применять у детей, так как отсутствует его опыт применения у данной группы пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут 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 было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Кроме этого, у всех пациентов была хорошая переносимость препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Пациенты различной этнической принадлежности

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита, различается у представителей различных этнических групп (см. раздел *Фармакогенетика*). Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события.

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 кровотечения не было. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (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.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность клопидогрела была исследована более чем у 44000 пациентов, в том числе у более 12000 пациентов, получавших лечение в течение года или более длительный срок. Общая переносимость клопидогрела была подобна переносимости ацетилсалициловой кислоты, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A. Переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сут в испытании CAPRIE соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сут. В том числе сообщалось о нежелательных реакциях в спонтанных сообщениях.

Чаще всего в клинических исследованиях, а также в ходе постмаркетингового применения клопидогрела сообщалось о развитии кровотечений, большая часть которых развивалась в первый месяц лечения.

В клиническом исследовании CAPRIE общая частота кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел или ацетилсалициловую кислоту, составила 9,3%. Частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела была аналогична таковому значению при применении ацетилсалициловой кислоты.

В клиническом исследовании CURE не наблюдалось повышения частоты тяжелых кровотечений при применении клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой в течение семи дней после операции аортокоронарного шунтирования у пациентов, приостановивших терапию за более чем 5 дней до оперативного вмешательства. У пациентов, которые продолжали терапию в течение пяти дней до начала операции аортокоронарного шунтирования, частота данного события составила 9,6% для комбинации клопидогрел с ацетилсалициловой кислотой и 6,3% - для плацебо в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

В клиническом исследовании CLARITY наблюдали общее повышение частоты кровотечений в группе клопидогрел + ацетилсалициловая кислота по сравнению с группой плацебо + ацетилсалициловая кислота. Частота больших кровотечений была в обеих группах аналогичной и практически не зависела от исходных характеристик пациентов и вида фибринолитической или гепариновой терапии.

В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровоизлияний была низкой и достоверно не различалась в обеих группах.

В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота была выше, чем в группе

плацебо+ацетилсалициловая кислота (6,7% против 4,3%). Большие кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3% против 3,5%), главным образом, наблюдались желудочно-кишечные кровотечения (3,5% против 1,8%). В группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо+ ацетилсалициловая кислота (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%).

Далее представлены нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях или поступали в виде спонтанных сообщений. Частота реакций представлена согласно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (нельзя установить по имеющимся данным). В каждой из подгрупп по классификации органов и систем органов нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Со стороны лимфатической и кровеносной системы: нечасто - тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко - нейтропения, в том числе тяжелая нейтропения; очень редко - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. раздел *Особые указания*), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия типа А, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны иммунной системы: очень редко - сывороточная болезнь, анафилактикоидные реакции; частота неизвестна - перекрестные реакции гиперчувствительности с тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел) (см. раздел *Особые указания*).

Нарушения психики: очень редко - галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: нечасто - внутричерепное кровоизлияние (некоторые случаи были с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение; очень редко - нарушение вкуса.

Со стороны органа зрения: нечасто - глазные кровоизлияния (в конъюнктиву, в ткани глаза, сетчатку).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко - вертиго.

Со стороны сосудов: часто - гематомы, очень редко - тяжелые кровотечения, кровотечения из операционных ран, васкулит, снижение артериального давления.

Со стороны дыхательной системы и органов грудной клетки и средостения: часто - носовое кровотечение; очень редко - кровотечения из органов дыхания (кровохаркание,

легочное кровотечение), бронхоспазм, интестинальный пневмонит, эозинофильная пневмония.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – кровотечения желудочно-кишечного тракта, диарея, боль в животе, диспепсия; нечасто – язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редко – ретроперитонеальные кровотечения; очень редко – желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (включая язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – острая печеночная недостаточность, гепатит, отклонения в лабораторных тестах функционального состояния печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кровоподтеки; нечасто – сыпь, кожный зуд, пурпура (мелкопятнистые капиллярные кровоизлияния в кожу, под кожу или в слизистые оболочки); очень редко – буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема), ангионевротический отек, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: очень редко – кровоизлияния в костно-мышечной системе (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – гематурия; очень редко – гломерулонефрит, повышение концентрации креатинина в крови.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – кровотечение из места пункции; очень редко – лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – удлинение времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов, снижение количества тромбоцитов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: передозировка клопидогрела может привести к увеличению 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. Антidot клопидогрела не установлен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Непрямые антикоагулянты: одновременный прием клопидогрела и непрямых антикоагулянтов не рекомендуется в связи с возможным повышением интенсивности кровотечения (см. раздел *Особые указания*). Хотя прием клопидогрела в дозе 75 мг/сут не влиял на фармакокинетику S-варфарина или международное нормализованное отношение у пациентов, получающих длительную терапию варфарином, одновременный прием клопидогрела с варфарином увеличивает риск кровотечений в виду независимого влияния на гемостаз.

Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов: назначение блокаторов IIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности (см. раздел *Особые указания*).

Ацетилсалициловая кислота не изменяет эффекта клопидогрела, ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на коллагениндуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием ацетилсалициловой кислоты 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 при их одновременном применении следует соблюдать осторожность (см. раздел *Особые указания*), хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года.

Гепарин: по данным клинического испытания, 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 этих препаратов требует осторожности (см. раздел *Особые указания*).

Тромболитики: безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой (см. раздел *Побочное действие*).

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 неизвестно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому назначение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом следует проводить с осторожностью (см. раздел *Особые указания*).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): поскольку СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск развития кровотечений, одновременный их прием с клопидогрелом требует осторожности.

Другая комбинированная терапия. Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, применение препаратов, ингибирующих эту систему, может привести к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови и уменьшению его клинической эффективности. Клиническая значимость данного взаимодействия неизвестна. В качестве соблюдения мер предосторожности одновременный прием сильных и умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 следует избегать (см. раздел *Особые указания* и *Фармакокинетика*).

К лекарственным препаратам, ингибирующим изофермент CYP2C19, относятся омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин и хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы

При приеме омепразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки совместно с клопидогрелом или при их совместном приеме менее 12 часов снижалась экспозиция активного метаболита на 45% (нагрузочная доза) и на 40% при приеме поддерживающей дозы. Данное изменение значений было связано со снижением ингибирования агрегации тромбоцитов на 39% при приеме нагрузочной дозы и на 21% при приеме поддерживающей дозы. Ожидается, что эзомепразол будет давать аналогичный эффект взаимодействия с клопидогрелом.

В ходе клинических и наблюдательных исследований был получен ряд противоречивых данных о клинической значимости этих фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий в отношении развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. В связи с соблюдением мер предосторожности рекомендуется избегать одновременного приема омепразола и эзомепразола (см. раздел *Особые указания*).

Менее выраженное снижение экспозиции метаболита наблюдалось при применении пантопразола или лансопразола.

Концентрация активного метаболита была снижена на 20% при приеме нагрузочной дозы и на 14% при приеме поддерживающей дозы во время одновременного приема пантопразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки. Это также сопровождалось снижением среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов на 15 и 11% соответственно. Эти данные указывают на то, что клопидогрел можно применять одновременно с пантопразолом.

Нет данных о том, что другие лекарственные препараты, снижающие кислотность желудочного сока, такие как H₂-блокаторы (кроме циметидина, который является ингибитором изофермента CYP2C19) или антациды оказывают влияние на антиагрегантные свойства клопидогрела.

Другие лекарственные препараты: Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. Не наблюдалось клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами одновременно. Кроме того на фармакодинамическую активность клопидогрела незначительное влияние оказывал одновременный прием фенобарбитала или эстрогенов.

Фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом. Антацидные средства не уменьшали абсорбцию клопидогрела.

Фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента 2C9 семейства цитохрома P450, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств (фенитоина, толбутамида и некоторых НПВП), которые метаболизируются с помощью изофермента 2C9 семейства цитохрома P450.

Других клинических исследований взаимодействия клопидогрела с лекарственными препаратами часто применяемыми у пациентов с атеротромботическими осложнениями не проводилось. В клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками, бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов,

гиполипидемическими средствами, коронарными вазодилататорами, гипогликемическими средствами (в том числе инсулином), противоэпилептическими средствами, гормонозаместительной терапией и блокаторами IIb/IIIa-рецепторов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Кровотечения и гематологические нарушения

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. раздел *Побочные эффекты*) в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел также как и другие антитромбоцитарные препараты, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, другие НПВС, в том числе ингибиторы ЦОГ-2, гепарин, СИОЗС или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

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 скрытого.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*), поэтому, за исключением особых редких клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией) совместное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется.

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

Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных).

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) 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.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития ТТП, которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающейся неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

При применении клопидогрела сообщалось о приобретенной гемофилии. В случае подтверждения удлинения АЧТВ с развитием кровотечения или без следует поставить под вопрос наличие приобретенной гемофилии. В случае установления диагноза приобретенной гемофилии следует начать соответствующее лечение и отменить прием клопидогрела.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

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

У пациентов с недавно перенесенным ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой и высоким риском повторных атеротромботических событий комбинированная терапия клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой не продемонстрировала более высокую эффективность в сравнении с монотерапией клопидогрелом, но может повысить риск больших кровотечений.

Изофермент CYP2C19 цитохрома P450

Фармакогенетика: У пациентов с замедленным метаболизмом изофермента CYP2C19 при приеме клопидогрела в рекомендованных дозах активный метаболит клопидогрела образуется в меньших количествах и наблюдается более слабый эффект на агрегацию

тромбоцитов. Доступны тесты для определения генотипа изофермента CYP2C19 у пациентов.

Поскольку клопидогрел метаболизируется до активных метаболитов частично при участии изофермента CYP2C19 применение лекарственных препаратов, ингибирующих активность данного фермента, будет приводить к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость данного взаимодействия неизвестна. В качестве мер предосторожности не рекомендуется одновременный прием сильных и умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами* для уточнения лекарственных препаратов и раздел *Фармакокинетика*).

Перекрестные реакции с тиенопиридинами

Поскольку в ходе лечения тиенопиридинами сообщалось о перекрестных реакциях гиперчувствительности, перед началом лечения необходимо уточнить у пациента наличие реакций гиперчувствительности к тиенопиридинам в истории болезни (клопидогрел, тиклопидин, прасугрел) (см. раздел *Побочное действие*).

Тиенопиридины могут вызывать аллергические реакции разной степени тяжести, такие как сыпь, ангионевротический отек или гематологические перекрестные реакции (тромбоцитопения и нейтропения). У пациентов, у которых наблюдались аллергические реакции и/или гематологические реакции при предыдущем лечении одним из тиенопиридинов, может быть повышен риск развития подобных реакций или реакций иного рода при приеме другого тиенопиридина. Рекомендуется контроль симптомов гиперчувствительности у пациентов с аллергическими реакциями на тиенопиридины в анамнезе.

Нарушение функции почек

Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушением функции почек ограничен, поэтому следует применять его с осторожностью у данной группы пациентов (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Нарушение функции печени

Опыт применения у пациентов с умеренными нарушениями функции печени, у которых есть риск развития геморрагического диатеза, ограничен. Препарат Лопирел следует применять с осторожностью у данной группы пациентов (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Содержание лактозы в препарате

Препарат Лопирел не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом мальабсорбции глюкозы-

галактозы (см. раздел *Противопоказания*).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Клопидогрел не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или работы с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.

По 7 или 10 таблеток в блистер (стрип) алюминиевая фольга / алюминиевая фольга.

По 1, 2, 4, 8 (7 таблеток) или 1, 2, 3, 5, 6, 9 (10 таблеток) блистеров (стрипов) вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 10, 20, 40, 60 блистеров (стрипов) вместе с инструкциями по применению в картонную коробку (для стационаров).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Владелец регистрационного удостоверения: АО «Актавис Групп», Исландия.

Произведено: «АКТАВИС Лтд.», В 16 Булебель Инд. Эстейт, Зейтун ЗТН 08, Мальта

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Актавис»

119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр.4

Тел.: (495) 644-44-14

Факс: (495) 644-44-24

Медицинский директор ООО «Актавис»



Вильчинская М.Ю.