ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
КЛОПИДОГРЕЛ

Регистрационный номер: ЛП-003142
Торговое название: Клопидогрел
Международное непатентованное название: клопидогрел
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав на одну таблетку:
Активное вещество: клопидогрела гидросульфат - 97,88 мг, в пересчете на клопидогрел - 75,00 мг.
Вспомогательные вещества (ядро): лактоза - 70,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 17,00 мг, кроскармеллоза натрия - 5,52 мг, кремния диоксид коллоидный - 1,80 мг, магния стеарат - 1,80 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза - 3,30 мг, макрогол-4000 - 0,90 мг, краситель железа оксид красный - 0,06 мг, титана диоксид - 1,74 мг.
Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до розового с желтоватым или сероватым оттенком цвета, с риской с одной стороны; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство
Код АТХ: B01AC04.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика
Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его тромбоцитарным рецептором P2Y12 и последующую, обусловленную АДФ, активацию гликопротеинового комплекса IIb/IIIa, подавляя тем самым агрегацию тромбоцитов. Уменьшает агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами (отличными от АДФ), не влияет на активность фосфодиэстеразы.
Вследствие необратимости связывания тромбоциты, подвергшиеся воздействию, повреждаются на весь оставшийся срок их жизни (приблизительно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей тромбоцитарному циклу. Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется путем блокирования усиленной активации тромбоцитов, происходящей под воздействием высвобождающегося АДФ. Поскольку активный метаболит клопидогрела образуется при участии изоферментов CYP2C19, некоторые из которых полиморфны или ингибируются другими лекарственными соединений, не у всех пациентов подавление тромбоцитов бывает достаточным.
При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем достигается равновесное состояние (выходит на постоянный уровень). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения 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.
У пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда, ишемическим инсультом и/или диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий прием клопидогрела в дозе 75 мг в сутки достоверно снижает риск развития сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность).
При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) прием клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг однократно, затем по 75 мг/сутки) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг/сутки и прочей стандартной терапией достоверно и независимо от других видов лечения снижает риск развития сосудистых осложнений.
При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ прием клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг однократно в течение первых 12 часов заболевания, затем 75 мг/сутки) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (нагрузочная доза 150-325 мг, затем по 75-162 мг/сутки), фибринолитической терапией и, по показаниям, гепарином, уменьшает частоту окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии по данным коронарной ангиографии при выписке из стационара), повторного инфаркта миокарда и смертельных исходов. У пациентов, которым при выписке не проводилась коронарная ангиография, прием клопидогрела по указанной схеме уменьшает частоту смертельных исходов и повторного инфаркта миокарда до 8 дня заболевания или до момента выписки из стационара.
В целом при инфаркте миокарда вне зависимости от изменений ЭКГ (подъем сегмента ST, депрессия сегмента ST или впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса) прием клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 162 мг в сутки приводит к снижению общей смертности и суммарной частоты повторного инфаркта миокарда, ишемического инсульта и смертельных исходов.
Результаты клинического исследования показали, 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 (по сравнению с применением только одной ацетилсалициловой кислоты) уменьшал суммарную частоту инсультов, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне центральной нервной системы или сосудистой смерти, в большей степени за счет снижения риска развития инсульта.
Фармакокинетика
Всасывание и распределение: при регулярном приеме внутрь клопидогрела в дозе 75 мг/сутки он быстро абсорбируется. Максимальная концентрация (C_{max}) неизмененного клопидогрела после однократного приема внутрь в дозе 75 мг составляет примерно 2,2-2,5 нг/мл; время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) клопидогрела составляет примерно 45 минут. Исходя из данных по выведению метаболита клопидогрела почками, абсорбция клопидогрела составляет не менее 50%.
In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (98% и 94%, соответственно), данная связь является ненасыщаемой в широком диапазоне концентраций.
Метаболизм: являясь пролекарством, клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. In vivo и in vitro клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый - через ферменты и последующий гидролиз с образованием неактивного производного карбоксиловой кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), второй путь - через систему изоферментов цитохрома P450. Вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела - тиольного производного клопидогрела. In vitro этот путь метаболизма происходит с помощью изоферментов CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6.
Активный тиольный метаболит может быть выделен только в исследованиях in vitro; в условиях in vivo он быстро и необратимо связывается с рецептором P2Y12 тромбоцитов, ингибируя, таким образом, агрегацию тромбоцитов.
C_{max} активного метаболита клопидогрела после приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает Cmax после 4-х дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. При этом при приеме 300 мг клопидогрела C_{max} достигается в течение приблизительно 30-60 минут.
После повторного приема клопидогрела внутрь в дозе 75 мг в сутки C_{max} основного неактивного метаболита составляет около 3 мг/л, TC_{max} неактивного метаболита достигается через 1 час.
Выведение: в течение 120 часов после приема внутрь человеком 14С-меченого клопидогрела около 50% дозы выводится почками и приблизительно 46% - через кишечник. После однократного приема внутрь дозы 75 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 6 часов. После однократного приема и приема повторных доз $T_{1/2}$ его основного метаболита составляет 8 часов.
Фармакогенетика
С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит - 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, при исследовании агрегации тромбоцитов in 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 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 пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляет у представителей европеоидной расы 2%, у представителей негроидной расы 4%, и у китайцев 14%.
Существуют тесты для определения генотипа CYP2C19 пациента; эти тесты могут быть использованы в качестве вспомогательного инструмента при определении тактики лечения.
В перекрестном исследовании с участием 40 здоровых добровольцев (по 10 добровольцев с очень быстрым, экстенсивным, промежуточным и замедленным метаболизмом) была изучена фармакокинетика и антиагрегантное действие клопидогрела при его применении по двум схемам: 1) 300 мг однократно с последующим приемом в дозе 75 мг в сутки в течение 5 дней и 2) 600 мг однократно с последующим приемом в дозе 150 мг в сутки в течение 5 дней (до достижения равновесного состояния). Не были выявлены существенные различия в воздействии активного метаболита и среднем уровне ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) между группами добровольцев с очень быстрым, экстенсивным и промежуточным метаболизмом. У добровольцев со сниженной скоростью метаболизма воздействие активного метаболита было на 63-71% ниже по сравнению с добровольцами, экстенсивно метаболизирующими клопидогрел. При применении препарата по схеме 300 мг однократно / 75 мг в сутки, тромбоцитарный ответ (при стимуляции 5 мкм АДФ) у добровольцев с замедленным метаболизмом клопидогрела был снижен: ИАТ составляло 24% (через 24 часа) и 37% (День 5). Для сравнения у добровольцев с экстенсивным метаболизмом ИАТ составляло 39% (через 24 часа) и 60% (День 5). При применении клопидогрела по схеме 600 мг однократно / 150 мг в сутки у добровольцев со сниженной скоростью метаболизма клопидогрела воздействие препарата было более выраженным, чем при применении препарата в дозах 300 мг однократно / 75 мг в сутки: ИАТ составляло 32% (через 24 часа) и 61% (День 5), что сопоставимо с показателями ИАТ в группах добровольцев с другой скоростью метаболизма клопидогрела, получавших препарат по схеме 300 мг/75 мг. Подходящий режим дозирования для популяции пациентов со сниженной скоростью метаболизма клопидогрела не был установлен в клинических исследованиях.
Сходным образом, мета-анализ шести исследований, в который вошли данные 335 здоровых 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%. По сравнению с интенсивными метаболизаторами, ингибирование агрегации тромбоцитов у промежуточных и слабых метаболизаторов было снижено соответственно на 5,9% и 21,4%.
Оценка влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях не проводилась. Существующие данные ретроспективных анализов клинических исследований, для которых имеются результаты генотипирования пациентов, не обладают достаточной мощностью для оценки различия клинических исходов у слабых метаболизаторов клопидогрела по сравнению с интенсивными и промежуточными метаболизаторами.
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. Коррекция дозы клопидогрела у лиц пожилого возраста не требуется.
Возраст младше 18 лет
Фармакокинетика клопидогрела у детей не изучена.
Нарушение функции почек
После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 5-15 мл/мин), ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было на 25% ниже, чем у здоровых добровольцев, однако удлинения времени кровотечения не отмечалось.
Нарушение функции печени
После приема клопидогрела в дозе 75 мг в сутки в течение 10 дней у пациентов с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов не отличалось от такового у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения у пациентов с тяжелым поражением печени и у здоровых добровольцев было сопоставимым.
Расовая принадлежность
Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный или сниженный метаболизм, отличается у представителей различных расовых групп. Имеющиеся литературные данные недостаточны для того, чтобы оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 для прогнозирования развития ишемических осложнений.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Профилактика атеротромботических нарушений у взрослых пациентов:
- после перенесенного инфаркта миокарда (с давностью от нескольких дней до менее, чем 35 дней), ишемического инсульта (с давностью от 7 дней до менее чем 6 мес) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;
- с острым коронарным синдромом:
  - без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в т.ч. у пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);
  - с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) 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 взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Активное кровотечение (в т.ч., кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в связи с наличием в составе препарата лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ
- умеренная печеночная недостаточность (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), (при которой возможна предрасположенность к кровотечению) - опыт клинического применения ограничен;
- хроническая почечная недостаточность (ХПН) легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 60-30 мл/мин) опыт клинического применения ограничен;
- заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных) в т.ч. при травмах, хирургических вмешательствах;
- одновременный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2);
- одновременный прием пероральных антикоагулянтов, гепарина, ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и тромболитических препаратов;
- наследственное снижение активности изофермента CYP2C19 (так как у них при применении клопидогрела в рекомендованных 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 сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19);
- при наличии в анамнезе реакций гиперчувствительности на другие тиенопиридины (такие, как тиклопидин, прасугрел) в связи с возможностью перекрестных реакций гиперчувствительности (см. раздел «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ
Применение препарата Клопидогрел не рекомендуется при беременности из-за отсутствия клинических данных по его применению беременными, хотя исследования на животных не выявили ни прямых, ни непрямых нежелательных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие.
В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются с молоком лактирующих крыс. Данные о выделении клопидогрела в грудное молоко отсутствуют. В период терапии Клопидогрелом, рекомендуется прекратить грудное вскармливание.
Фертильность
В исследованиях на животных не выявлено неблагоприятное влияние клопидогрела на фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от времени приёма пищи.
Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19:
Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий
Клопидогрел принимают по 75 мг 1 раз в сутки.
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)
Лечение препаратом Клопидогрел начинают с однократного приема нагрузочной дозы - 300 мг, а затем принимают по 75 мг/сут (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. Максимальный благоприятный эффект развивается через 3 мес. Результаты клинических исследований подтверждают целесообразность приема препарата до 12 месяцев после развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST)
Препарат Клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы 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-х недель. Эффективность применения комбинированной терапии Клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой при этом показании свыше 4-х недель не изучена.
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/сутки).
Пропуск приема очередной дозы
- если прошло менее 12 часов после пропуска приема очередной дозы препарата, 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 препарата, то пациент должен принять следующую дозу препарата в обычное время (не следует удваивать 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. В настоящее время в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов со сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.
Особые группы пациентов
Пациенты пожилого возраста
У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Для лиц пожилого возраста коррекции дозы клопидогрела не требуется.
Пациенты с нарушением функции почек
После повторных приемов Клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (25%) было ниже по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев, однако, удлинение времени кровотечения было одинаковым со здоровыми добровольцами, получавшими клопидогрел в дозе 75 мг/сутки.
Пациенты с нарушением функции печени
Опыт применения клопидогрела у пациентов с печеночной недостаточностью ограничен. После ежедневного в течение 10 дней применения клопидогрела в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелым нарушением функции печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было сопоставимо в обеих группах.
Этническая принадлежностъ
Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита различается у представителей различных этнических групп. Имеются ограниченные данные лишь для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические исходы (см. раздел Фармакогенетика).
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 контролируемом клиническом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических осложнений), частота клинических исходов, побочных эффектов и отклонений клинико- лабораторных показателей от нормы была одинаковой у мужчин и женщин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Частота развития нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто - более 1/10, часто - более 1/100 и менее 1/10, нечасто - более на 1/1000 и менее 1/100, редко - более 1/10000 и менее 1/1000, очень редко - менее 1/10000, включая отдельные сообщения, неизвестная частота (определить частоту встречаемости нежелательной реакции по имеющимся данным невозможно). В пределах каждого системно-органного класса частот нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения степени тяжести.
Со стороны органов кроветворения: нечасто - тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко - нейтропения, в т.ч. тяжелая нейтропения; очень редко - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия; частота неизвестна - приобретенная гемофилия А.
Со стороны иммунной системы: неизвестная частота - анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь, перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими, как тиклопидин, прасугрел)
Со стороны свертывающей системы крови: часто - гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, синяки, кровотечение на месте пункции; иногда - внутричерепное кровотечение, кровоизлияние в глаз (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное), удлинение времени кровотечения; редко - ретроперитонеальное кровотечение; очень редко - тяжелое кровотечение из операционной раны, кровотечение из органов дыхания (кровохарканье, легочное кровотечение), гемартроз.
Со стороны нервной системы: нечасто - внутричерепное кровоизлияние, в т.ч. с летальным исходом, головная боль, парестезия, головокружение; очень редко - нарушения вкусовых ощущений.
Со стороны психики: очень редко - спутанность сознания, галлюцинации.
Со стороны органа зрения: нечасто - глазные кровоизлияния (конъюнктивальные, в ткани и сетчатку глаза).
Со стороны органа слуха: редко - вертиго.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - гематома; очень редко - тяжелое кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение артериального давления.
Со стороны дыхательной системы: часто - носовое кровотечение; очень редко - бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, легочное кровотечение, кровохарканье; эозинофильная пневмония.
Со стороны пищеварительной системы: очень часто - желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боль в животе, диспепсия; нечасто - язва желудка и 12-перстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редко - забрюшинное кровотечение; очень редко - желудочно-кишечное кровотечение и забрюшинное кровоизлияние с летальным исходом, панкреатит, колит (в т.ч. язвенный колит или лимфоцитарный колит), стоматит.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность, гепатит, отклонения от нормы показателей функции печени.
Со стороны кожных покровов: часто - подкожные кровоизлияния; нечасто - кожная сыпь, кожный зуд, пурпура; очень редко /неизвестная частота - буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема), ангионевротический отек, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, экзема, красный плоский лишай.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко - скелетно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия (боль в суставах), миалгия.
Со стороны мочеполовой системы: нечасто - гематурия; очень редко - гломерулопатия (в т.ч. гломерулонефрит), гиперкреатининемия.
Лабораторные показатели: нечасто - удлинение времени кровотечения, уменьшение количества нейтрофилов, тромбоцитов в периферической крови, нарушения функциональных проб печени, повышение концентрации креатинина в плазме крови.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - кровотечения из места пункции сосудов, очень редко - повышение температуры тела.

ПЕРЕДОЗИРОВКА
Симптомы: передозировка клопидогрелом может привести к удлинению времени кровотечения и последующими геморрагическими осложнениями в виде развития кровотечений.
Лечение: при обнаружении кровотечения должно быть проведено соответствующее лечение.
Антидот клопидогрела не установлен.
Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
Одновременный прием клопидогрела и пероральных антикоагулянтов может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем, применение данной комбинации не рекомендуется. Клопидогрел в дозе 75 мг в сутки не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения Международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз.
Назначение ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с клопидогрелом требует осторожности, особенно у пациентов с повышенным риском развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях).
Ацетилсалициловая кислота (АСК) не влияет на вызванное клопидогрелом подавление агрегации тромбоцитов, индуцированное АДФ, но клопидогрел потенцирует действие АСК на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный прием 500 мг АСК 2 раза в сутки не оказывал существенного влияния на увеличение времени кровотечения, вызываемое приемом 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 в течение одного года.
При одновременном применении с гепарином, по данным клинического исследования, проведенного на здоровых добровольцах, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось антикоагулянтное действие гепарина. Совместное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому применение данной комбинации требует осторожности. Безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или неспецифических тромболитиков и гепарина была исследована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась в случае совместного применения тромболитиков и гепарина с АСК.
Назначение НПВП (в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2) совместно с клопидогрелом требует осторожности. В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые желудочно-кишечные кровотечения. 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.
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)
Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.
Поскольку клопидогрел метаболизируется до его активного метаболита частично с участием изофермента CYP2C19, применение препаратов, которые ингибируют активность этого фермента, может привести к снижению уровня активного метаболита. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать одновременного приема клопидогрела с препаратами, ингибирующими изофермент CYP2C19 (омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол). Если возникает необходимость назначить ингибиторы протонной помпы одновременно с клопидогрелом, следует применять препараты с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19 (например, пантопразол или лансопразол).
Нет данных о том, что другие лекарственные препараты, снижающие кислотность желудочного сока, такие как Н2-блокаторы (кроме циметидина, являющегося ингибитором изофермента CYP2C19) или антациды оказывают влияние на антиагрегантные свойства клопидогрела.
Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, который показал что:
- не наблюдается клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогрела совместно с атенололом и/или нифедипином;
- одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказывает существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- антацидные средства не уменьшают абсорбцию клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом, маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других препаратов, таких как фенитоин и толбутамид и НПВС, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C19 группы цитохрома P450.

Кроме информации, представленной выше, исследований другого лекарственного взаимодействия не проводилось. Тем не менее, пациенты, участвовавшие в клинических исследованиях с клопидогрелом, получали одновременно ряд других препаратов, включая диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, гиполипидемические средства (в т.ч. инсулин), коронарные вазодилататоры, противоэпилептические средства и блокаторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, без признаков клинически значимого неблагоприятного взаимодействия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Следует уточнять наличие в анамнезе у пациентов гиперчувствительности к другим производным тиенопиридина (тиклопидин, прасугрел), т.к. описаны случаи перекрестных аллергических реакций между тиенопиридинами. Пациенты, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к другим тиенопиридинам, требуют тщательного наблюдения в течение всего периода терапии для выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелу.
В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени.
Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов, с риском выраженного кровотечения при травме, хирургическом вмешательстве, у пациентов, имеющих повреждения, склонные к кровотечению (особенно желудочно-кишечные и внутриглазные), а также у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе ингибиторы ЦОГ-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и тромболитические препараты. За пациентами необходимо тщательно наблюдать для выявления любых признаков кровотечения, в том числе скрытого, особенно на протяжении первых недель применения препарата и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургических операций. Одновременное применение клопидогрела и варфарина следует проводить крайне осторожно, так как оно может усилить кровотечение.
В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции.
Пациентов следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения клопидогрела (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или без нее) кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае кровотечения. Пациенты должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства.
После приема клопидогрела тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) обнаруживалась очень редко, иногда после кратковременного применения. Это состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими признаками, нарушением функции почек или лихорадкой. ТТП - потенциально смертельное состояние, требующее немедленного лечения, в том числе, с применением плазмафереза.
Прием клопидогрела нельзя рекомендовать в остром периоде (менее 7 дней) ишемического инсульта из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности его применения.
У пациентов с недавним 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.
Приобретенная гемофилия
Сообщается о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует заподозрить возможность развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться у специалистов по этому заболеванию. Прием клопидогрела необходимо прекратить.
Перекрестные аллергические и/или гематологические реакции между тиенопиридинами
Следует уточнять наличие в анамнезе у пациентов аллергических и/или гематологических реакций на другие производные тиенопиридина (такие, как тиклопидин и прасугрел), т.к. описаны случаи перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами. Тиенопиридины могут вызывать умеренные или тяжелые аллергические реакции (сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (тромбоцитопения, нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов - производных тиенопиридина, могут иметь повышенный риск развития таких реакций при приеме другого препарата из группы тиенопиридинов. Такие пациенты требуют тщательного наблюдения в течение всего периода терапии для выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелу. Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушением функции почек ограничен, поэтому таким пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью.
При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза, опыт применения препарата у пациентов с умеренным нарушением функции печени, ограничен, поэтому этим пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью.
Поскольку препарат Клопидогрел содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества, его не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (см. раздел «Противопоказания»).
Влияние на способность управления автотранспортными средствами и механизмами
Клопидогрел может вызвать побочные эффекты со стороны нервной системы (головная боль, головокружение, системное головокружение, спутанность сознания, галлюцинации), которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и на занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Тем не менее, в большинстве случаев клопидогрел не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг.
По 7, 10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками навинчиваемыми с контролем первого вскрытия или системой «нажать-повернуть» из полипропилена или полиэтилена, или в банки полимерные из полипропилена для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена. Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).
Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности
3 года.
Не использовать после истечения срока годности.
Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ООО «Озон»

Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11
Адрес места производства (адрес для переписки, в том числе для приема претензий): 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6
Тел./факс: (84862) 3-41-09