

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛОПІДОГРЕЛЬ-ФАРМЕКС

(CLOPIDOGREL-PHARMEX)

Склад:

діюча речовина: clopidogrel;

1 таблетка містить клопідогрелю бісульфату у перерахуванні на клопідогрель 75 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, макрогол 6000, олія рицинова гідрогенізована, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний;

оболонка: опадрай ІІ рожевий (гіпромелоза, лактози моногідрат, титану діоксид (Е 171), триацетин, заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину.

Код АТХ В01А С04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоцита та подальшу активацію комплексу GPIIb/IIIa під дією АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів. Для утворення активної інгібіції агрегації тромбоцитів необхідна біотрансформація клопідогрелю. Клопідогрель також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненням АДФ. Клопідогрель необоротно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що увійшли у взаємодію з клопідогрелем, змінюються до кінця їх життєвого циклу. Нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

З першого дня застосування препарату у повторних добових дозах 75 мг виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3-м і 7-м днями. При стабільному стані середній рівень пригнічення агрегації під дією добової дози 75 мг становить від 40 % до 60 %. Агрегація тромбоцитів і тривалість кровотечі повертаються до початкового рівня у середньому через 5 днів після припинення лікування.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому разової та багаторазових доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середні пікові концентрації у плазмі незміненого клопідогрелю (близько 2,2-2,5 нг/мл після однократної дози 75 мг перорально) досягалися приблизно через 45 хвилин після прийому дози. Абсорбція становить не менше 50 %, за даними екскреції метаболітів клопідогрелю із сечею.

Розподіл. Клопідогрель та основний (неактивний) метаболіт, що циркулює в крові, *in vitro* оборотно зв'язуються з білками плазми людини (98 % і 94 % відповідно). Цей зв'язок залишається ненасичуваним *in vitro* у межах широкого діапазону концентрацій.

Метаболізм. Клопідогрель екстенсивно метаболізується у печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається з участю естераз та призводить до гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (яке становить 85 % від усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому P450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолове похідне – активний метаболіт. *In vitro* цей метаболічний шлях опосередкований ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 та CYP2B6. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолове похідне), який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Виведення. Через 120 годин після прийому внутрішньо міченого ¹⁴C-клопідогрелю у людини приблизно 50 % мітки виводилося із сечею і близько 46 % із калом. Після перорального прийому разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіта, що циркулює в крові, становить 8 годин після однократного і багатократного застосування препарату.

Фармакогенетика. Відомо, що клопідогрель активується кількома поліморфними ферментами CYP450. CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіту, так і проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю та антитромбоцитарні ефекти, за даними вимірювання агрегації тромбоцитів *ex vivo*, відрізняються залежно від генотипу CYP2C19. Алель CYP2C19*1 відповідає повністю функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідають нефункціонуючому метаболізму. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 є відповідальними за більшість алелей, що ослаблюють функцію, у пацієнтів європеїдної (85 %) та монголоїдної (99 %) рас зі зниженим метаболізмом. Інші алелі, асоційовані з відсутнім або ослабленим метаболізмом, зустрічаються значно рідше. До них належать CYP2C19*4, *5, *6, *7, та *8, однак у населення вони зустрічаються значно рідше.

Особливі категорії пацієнтів. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю не досліджувалася у нижчезазначених особливих категорій пацієнтів.

Ниркова недостатність. Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелю на добу у

пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5–15 мл/на хвилину) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %) порівняно із таким же ефектом у здорових добровольців, а час кровотечі був подовжений майже так само, як і у здорових добровольців, які отримували 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість була хорошою в усіх пацієнтів.

Печінкова недостатність. Після регулярного прийому 75 мг клопідогрелю на добу впродовж 10 днів у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було таким самим, як і у здорових добровольців. Середнє подовження часу кровотечі також було однаковим в обох групах.

Расова приналежність. Поширеність алелів CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється залежно від расової/етнічної приналежності (див. розділ «Фармакогенетика»). Існують обмежені дані стосовно пацієнтів монголоїдної раси, які дають змогу оцінити клінічне значення генотипування цього CYP.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування – через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування – через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- хворих із гострим коронарним синдромом:
 - із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
 - із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (у хворих, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія).

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь.

Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка

печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, застосування яких супроводжується підвищенням ризику кровотеч. Через потенційний адитивний ефект існує підвищений ризик геморагічних ускладнень, тому одночасне застосування таких лікарських засобів з клопідогрелем вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування препарату Клопідогрель-Фармекс з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу не змінює фармакокінетичний профіль

S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) у пацієнтів, які впродовж тривалого часу отримують лікування варфарином, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторної дії клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК 2 рази на добу протягом одного дня не спричиняло значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, клопідогрель і АСК сумісно можна застосовувати до 1 року (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Гепарин. Існують дані про те, що клопідогрель не потребував корегування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючої дії клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітичні засоби. У пацієнтів з гострим інфарктом міокарда при одночасному застосуванні клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних засобів та гепаринів частота випадків клінічно значущих кровотеч подібна до такої, що спостерігається за умов введення тромболітичних засобів та гепарину одночасно з АСК.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшує кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інігібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Необхідно з обережністю одночасно застосовувати СІЗЗС з клопідогрелем через те, що СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик виникнення кровотеч.

Одночасне застосування інших препаратів. Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі, а також до зниження клінічної ефективності. Слід уникати одночасного застосування препаратів, які пригнічують активність CYP2C19.

До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, карбамазепін та ефавіренц.

Інгібітори протонної помпи (ІПП). Омепразол у дозі 80 мг 1 раз на добу, при супутньому застосуванні з клопідогрелем або в межах 12 годин між прийомами цих двох препаратів, знижував концентрацію активного метаболіту у крові на 45 % (навантажувальна доза) і 40 % (підтримувальна доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримувальна доза). Очікується, що взаємодія езомепразолу з клопідогрелем є аналогічною.

В результаті обсерваційного та клінічного випробувань отримано суперечливі дані стосовно клінічних наслідків цих фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних подій. Як запобіжний захід, не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол (див. розділ «Особливості застосування»).

Менш виражене зниження концентрацій метаболіту у крові спостерігалось при застосуванні пантопразолу або лансопразолу.

При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу плазмові концентрації активного метаболіту зменшилися на 20 % (навантажувальна доза) та на 14 % (підтримувальна доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням середнього показника пригнічення агрегації тромбоцитів на 15 % та 11 % відповідно. Отримані результати вказують на можливість одночасного застосування клопідогрелю та пантопразолу.

Немає доказів того, що інші лікарські засоби, які зменшують продукування кислоти у шлунку, такі як H₂-блокатори (за винятком циметидину, який є інгібітором CYP2C9) або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Не спостерігалось клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії, якщо клопідогрель застосовували одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишалася практично не зміненою при одночасному застосуванні *фенобарбіталу*, *циметидину* або *естрогенів*.

Фармакокінетика *дигоксину* та *теофіліну* не змінюється при одночасному застосуванні клопідогрелю.

Антациди не впливають на ступінь поглинання клопідогрелю.

Карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450C9. Потенційно це може призводити до збільшення рівня у плазмі крові таких препаратів як

фенітоїн і толбутамід, та НПЗП, що метаболізуються P4502C9. Фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

Лікарські засоби, які є субстратами ферменту CYP2C8. Було показано, що клопідогрель збільшує експозицію репаглініду у здорових добровольців. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що це збільшення експозиції репаглініду обумовлене інгібуванням ферменту CYP2C8 глюкуронідним метаболітом клопідогрелю. З огляду на ризик збільшення концентрацій в плазмі крові, одночасне застосування клопідогрелю та лікарських засобів, які виводяться з організму переважно за допомогою метаболізму, опосередкованого ферментом CYP2C8 (таких як репаглілід, паклітаксел), потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, досліджень щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають хворим на атеротромбоз, не проводили. Однак у пацієнтів, які застосовували одночасно інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби, гормонозамісну терапію та антагоністи GPIIb/IIIa, не виявлено клінічно значущої побічної дії.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію, посилену ритонавіром або кобіцистатом (АРТ), було продемонстровано значне зниження впливу активного метаболіту клопідогрелю та зниження інгібування тромбоцитів. Хоча клінічна значущість цих висновків є невизначеною, надходили спонтанні повідомлення про повторні оклюзійні явища після деобструкції або тромботичні явища у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували посилену АРТ під час лікування клопідогрелем. Дія клопідогрелю та середнє інгібування тромбоцитів можуть знижуватися при одночасному застосуванні ритонавіру. Отже, не рекомендується одночасно застосовувати клопідогрель та посилену АРТ.

Особливості застосування.

Кровотеча та гематологічні розлади. Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних дій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливу кровотечу (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи інгібітори ЦОГ-2. Необхідно уважно стежити за проявами у хворих симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці та хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У випадку планового хірургічного втручання, що тимчасово не потребує застосування антитромбоцитарних засобів, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у т. ч. стоматолога) про те, що вони приймають клопідогрель, перед призначенням їм будь-якої операції чи перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та

внутрішньоочної).

Хворих слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж зазвичай і що вони повинні повідомляти лікаря про кожен випадок незвичної (за місцем чи тривалістю) кровотечі.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП). Дуже рідко спостерігалися випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короточасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно небезпечним станом, який може призводити до летального наслідку, і тому потребує негайного лікування, у тому числі і проведення плазмаферезу.

Набута гемофілія. Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого збільшення АЧТЧ (активованого часткового тромбoplastинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання про діагностування набутої гемофілії повинно бути розглянуто. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати лікування, застосування клопідогрелю повинно бути припинено.

Нещодавно перенесений ішемічний інсульт. Через недостатність даних не рекомендується призначати клопідогрель у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі та менш виражений антитромбоцитарний ефект. Зараз існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта.

Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»; перелік інгібіторів CYP2C19 наведено у розділі «Фармакокінетика»).

Перехресна реактивність поміж тієнопіридинів. Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель), тому що існують дані про перехресну алергію поміж тієнопіридинів (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до важких алергічних реакцій, таких як висип, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які в минулому мали в анамнезі алергічні реакції і/або гематологічні реакції на один тієнопіридин, можуть мати підвищений ризик розвитку тієї ж або іншої реакції на інший тієнопіридин. Моніторинг на перехресну реактивність рекомендується.

Порушення функції нирок. Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки. Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та ризиком виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому

таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини. Клопідогрель-Фармекс містить лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Клопідогрель-Фармекс містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Особливі застереження щодо знищення залишків та відходів. Невикористаний препарат або відходи потрібно знищити відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Оскільки немає клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності, небажано призначати клопідогрель вагітним жінкам.

Досліди на тваринах не виявили прямого або опосередкованого негативного впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток.

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко у жінок. Дослідження на тваринах показали, що він екскретується в грудне молоко. Тому під час лікування препаратом Клопідогрель-Фармекс годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та хворі літнього віку. Клопідогрель приймати по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

Для хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Є дані, що свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із

застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років розпочинати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від застосування комбінації клопідогрелю з АСК понад чотири тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу).

У випадку пропуску прийому дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин: пацієнт має негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час;

- якщо минуло більше 12 годин, пацієнт має приймати наступну чергову дозу у звичний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

Діти та підлітки. Безпека та ефективність застосування препарату дітям та підліткам не встановлені.

Ниркова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід застосовувати пацієнтам до 18 років.

Передозування.

При передозуванні клопідогрелю може спостерігатися подовження часу кровотечі з подальшими ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

Антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. При необхідності негайного корегування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена шляхом переливання тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

Побічні реакції розподілені за системою «Орган-Клас», частота їх виникнення визначена таким чином: часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частота не може бути

визначена із наявних даних). Для кожного класу системи органів побічні ефекти зазначені у порядку зниження їх тяжкості.

Кровотеча є найпоширенішою побічною реакцією, вона найчастіше виникає у перший місяць лікування.

З боку крові та лімфатичної системи.

Нечасто. Тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія.

Рідко. Нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію.

Дуже рідко, частота невідома.* Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія.

З боку серця.

Дуже рідко, частота невідома.* Коуніс-синдром (вазоспастична алергічна стенокардія / алергічний інфаркт міокарда) як наслідок реакції підвищеної чутливості до клопідогрелю*.

З боку імунної системи.

Дуже рідко, частота невідома.* Сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехрестна гіперчутливість поміж тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»)*.

Психічні розлади.

Дуже рідко, частота невідома.* Галюцинації, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи.

Нечасто. Внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення.

Дуже рідко, частота невідома.* Зміна смакового сприйняття.

З боку органів зору.

Нечасто. Крововилив в ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна).

З боку органів слуху та лабіринту.

Рідко. Вертиго.

З боку судин.

Часто. Гематома.

Дуже рідко, частота невідома.* Тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Часто. Носова кровотеча.

Дуже рідко, частота невідома.* Кровотечі респіраторного шляху (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто. Шлунково-кишкова кровотеча, діарея, абдомінальний біль, диспепсія.

Нечасто. Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм.

Рідко. Ретроперитонеальний крововилив.

Дуже рідко, частота невідома.* Шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже рідко, частота невідома.* Гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто. Підшкірний крововилив.

Нечасто. Висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура).

Дуже рідко, частота невідома.* Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоневротичний набряк, еритематозне висипання, кропив'янка, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), еритематозні або ексfolіативні висипання, екзема, плоский лишай.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Рідко. Гінекомастія.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Дуже рідко, частота невідома.* Кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів.

Нечасто. Гематурія.

Дуже рідко, частота невідома.* Гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

Загальні розлади.

Часто. Кровотечі у місці ін'єкції.

*Дуже рідко, частота невідома**. Гарячка.

Зміни в результатах лабораторних показників.

Нечасто. Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними органами є важливою процедурою. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг співвідношення «користь/ризик» застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції.

* - інформація з частотою «частота невідома».

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 3 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.

Про всі випадки побічних реакцій необхідно інформувати виробника:

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100, тел.: 38(044)391-19-19 , факс: 38(044)391-19-18, або через форму на сайті: <http://www.pharmex.com.ua/kontakty/farmakonadzor>

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

КЛОПИДОГРЕЛЬ-ФАРМЕКС

(CLOPIDOGREL-PHARMEX)

Состав:

действующее вещество: clopidogrel;

1 таблетка содержит клопидогреля бисульфата в пересчете на клопидогрель 75 мг;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза, макрогол 6000, масло касторовое гидрогенизированное, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный;

оболочка: опадрай II розовый (гипромелоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), триацетин, железа оксид красный (Е 172)).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, кроме гепарина.

Код АТХ В01А С04.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Клопидогрель селективно угнетает связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецептором на поверхности тромбоцита и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ и, таким образом, подавляет агрегацию тромбоцитов. Для образования активной ингибиции агрегации тромбоцитов необходима биотрансформация клопидогреля. Клопидогрель также угнетает агрегацию тромбоцитов, индуцированную другими агонистами, путем блокирования повышения активности тромбоцитов высвобожденным АДФ. Клопидогрель необратимо модифицирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Таким образом, тромбоциты, взаимодействующие с клопидогрелем, изменяются до конца их жизненного цикла. Нормальная функция тромбоцитов восстанавливается со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

С первого дня применения препарата в повторных суточных дозах 75 мг проявляется существенное замедление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это действие прогрессивно усиливается и стабилизируется между 3-м и 7-м днями. При стабильном состоянии средний уровень угнетения агрегации под действием суточной дозы 75 мг составляет от 40 % до 60 %. Агрегация тромбоцитов и продолжительность кровотечения возвращаются к исходному уровню в среднем через 5 дней после прекращения лечения.

Фармакокинетика.

Всасывание. После перорального приема разовой и повторных доз 75 мг в сутки клопидогрель быстро всасывается. Средние пиковые концентрации в плазме неизмененного клопидогреля (около 2,2-2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг перорально) достигались примерно через 45 минут после приема дозы. Абсорбция составляет не менее 50 %, по данным экскреции метаболитов клопидогреля с мочой.

Распределение. Клопидогрель и основной (неактивный) метаболит, циркулирующий в крови, *in vitro* обратимо связываются с белками плазмы человека (98 % и 94 % соответственно). Эта связь остается ненасыщаемой *in vitro* в пределах широкого диапазона концентраций.

Метаболизм. Клопидогрель экстенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* существует два основных пути его метаболизма: один происходит с участием эстераз и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (которое составляет 85 % от всех метаболитов, циркулирующих в плазме), а к другому привлечены ферменты системы цитохрома P450. Сначала клопидогрель превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрель. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловое производное – активный метаболит. *In vitro* этот метаболический путь опосредованный ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный метаболит клопидогреля (тиоловое производное), который был выделен *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, тем самым препятствуя агрегации тромбоцитов.

Выведение. Через 120 часов после приема внутрь меченого ¹⁴C-клопидогреля у человека примерно 50 % метки выводилось с мочой и около 46 % с калом. После перорального приема разовой дозы 75 мг период полувыведения клопидогреля составляет около 6 часов. Период полувыведения основного (неактивного) метаболита, циркулирующего в крови, составляет 8 часов после однократного и многократного применения препарата.

Фармакогенетика. Известно, что клопидогрель активируется несколькими полиморфными ферментами CYP450. CYP2C19 принимает участие в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля и антитромбоцитарные эффекты, по данным измерения агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются в зависимости от генотипа CYP2C19. Аллель

CYP2C19*1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, тогда как аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 соответствуют нефункционирующему метаболизму. Аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются ответственными за большинство аллелей, которые ослабляют функцию, у пациентов европеоидной (85 %) и монголоидной (99 %) рас с пониженным метаболизмом. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или ослабленным метаболизмом, встречаются значительно реже. К ним принадлежат CYP2C19*4, *5, *6, *7, и *8, однако у населения они встречаются значительно реже.

Особые категории пациентов. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля не исследовались в нижеприведенных особых категориях пациентов.

Почечная недостаточность. После регулярного применения 75 мг клопидогреля в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-15 мл/в минуту) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выраженным (25%) по сравнению с таким же эффектом у здоровых добровольцев, а время кровотечения было продлено почти так же, как и у здоровых добровольцев, получавших 75 мг клопидогреля в сутки. Клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

Печеночная недостаточность. После регулярного приема 75 мг клопидогреля в сутки в течение 10 дней у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых добровольцев. Среднее увеличение времени кровотечения также было одинаковым в обеих группах.

Расовая принадлежность. Распространенность аллелей CYP2C19, которые вызывают промежуточную и слабую метаболическую активность CYP2C19, отличается в зависимости от расовой/этнической принадлежности (см. раздел «Фармакогенетика»). Существуют ограниченные данные относительно пациентов монголоидной расы, которые позволяют оценить клиническое значение генотипирования этого CYP.

Клинические характеристики.

Показания.

Профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:

- у больных, перенесших инфаркт миокарда (начало лечения – через несколько дней, но не позднее чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения – через 7 дней, но не позднее чем через 6 месяцев после возникновения) или у которых диагностировано заболевание периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей);
- у больных с острым коронарным синдромом:
 - с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе у пациентов, которым был установлен стент в ходе проведения чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
 - с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (у больных, получающих стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий. Клопидогрель в комбинации с АСК показан взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, которые имеют по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий, у которых существуют противопоказания к лечению антагонистами витамина К (АВК) и которые имеют низкий риск возникновения кровотечений, для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, в том числе инсульта.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо компоненту препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Острое кровотечение (например, пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Лекарственные средства, применение которых сопровождается повышением риска кровотечений. Через потенциальный аддитивный эффект существует повышенный риск геморрагических осложнений, поэтому одновременное применение таких лекарственных средств с клопидогрелем требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»).

Пероральные антикоагулянты. Одновременное применение препарата Клопидогрель-Фармекс с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения (см. раздел «Особенности применения»). Хотя применение клопидогреля в дозе 75 мг в сутки не меняет фармакокинетический профиль S-варфарина или международное нормализованное соотношение (МНС) у пациентов, которые на протяжении длительного времени получают лечение варфарином, одновременное применение клопидогреля и варфарина увеличивает риск кровотечения из-за существования независимого влияния на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Клопидогрель следует с осторожностью назначать пациентам, получающим ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (см. раздел «Особенности применения»).

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибиторного действия клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрель усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако одновременное применение 500 мг АСК 2 раза в сутки в течение одного дня не вызывало существенного увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие приема клопидогреля. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»). Несмотря на это, клопидогрель и АСК совместно можно применять до 1 года (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Гепарин. Существуют данные о том, что клопидогрель не требовал корректировки дозы гепарина и не изменял действие гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогреля на агрегацию тромбоцитов.

Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства. У пациентов с острым инфарктом миокарда при одновременном применении клопидогреля, фибриноспецифических или фибринонеспецифических тромболитических средств и гепаринов частота случаев клинически значимых кровотечений подобна той, которая наблюдается при условии введения тромболитических средств и гепарина одновременно с АСК.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Одновременное применение клопидогреля и напроксена увеличивает количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия исследований по взаимодействию препарата с другими НПВП до сих пор не выяснено, увеличивается ли риск желудочно-кишечных кровотечений при применении со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в частности ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем (см. раздел «Особенности применения»).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Необходимо с осторожностью применять одновременно СИОЗС с клопидогрелем из-за того, что СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск возникновения кровотечений.

Одновременное применение других препаратов. Поскольку клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, скорее всего, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме, а также к снижению клинической эффективности. Следует избегать одновременного применения препаратов, которые подавляют активность CYP2C19.

К препаратам, подавляющим активность CYP2C19, относятся омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и эфавиренц.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП). Омепразол в дозе 80 мг 1 раз в сутки, при одновременном применении с клопидогрелем или в пределах 12 часов между приемами этих препаратов, снижал концентрацию активного метаболита в крови на 45 % (нагрузочная доза) и 40 % (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением подавление агрегации тромбоцитов на 39 % (нагрузочная доза) и 21 % (поддерживающая доза). Ожидается, что взаимодействие эзомепразола с клопидогрелем аналогичное.

В результате обсервационного и клинического испытаний получены противоречивые данные о клинических последствиях этих фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) взаимодействий с точки зрения развития основных сердечно-сосудистых событий. В качестве меры пресечения, не следует одновременно с клопидогрелем применять омепразол или эзомепразол.

Менее выраженное снижение концентрации метаболита в крови наблюдалось при применении пантопразола или лансопразола.

При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки плазменные концентрации активного метаболита уменьшились на 20 % (нагрузочная доза) и на 14 % (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением среднего показателя

подавление агрегации тромбоцитов на 15 % и 11 % соответственно. Полученные результаты указывают на возможность одновременного применения клопидогреля и пантопразола.

Нет доказательств того, что другие лекарственные средства, уменьшающие продуцирование кислоты в желудке, такие как H₂-блокаторы (за исключением циметидина, который является ингибитором CYP2C19) или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля.

Комбинация с другими лекарственными средствами. Не наблюдалось клинически значимого фармакодинамического взаимодействия, если клопидогрель применяли одновременно с ателололом, нифедипином или с обоими препаратами. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля оставалась практически не измененной при одновременном применении фенобарбитала, циметидина или эстрогенов.

Фармакокинетика дигоксина и теофиллина не изменяется при одновременном применении клопидогреля. Антациды не влияют на степень поглощения клопидогреля.

Карбоксильные метаболиты клопидогреля могут подавлять активность цитохрома P4502C9. Потенциально это может приводить к увеличению уровня в плазме крови таких препаратов как фенитоин и толбутамид, и НПВП, которые метаболизируются P4502C9. Фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелем.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами фермента CYP2C8. Было показано, что клопидогрель увеличивает экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что это увеличение экспозиции репаглинида обусловлено ингибированием фермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогреля. Учитывая риск увеличения концентраций в плазме крови, одновременное применение клопидогреля и лекарственных средств, которые выводятся из организма преимущественно с помощью метаболизма, опосредованного ферментом CYP2C8 (таких как репаглинид, паклитаксел), требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»).

За исключением информации о взаимодействии со специфическими лекарственными средствами, приведенной выше, исследований относительно взаимодействия клопидогреля с лекарственными средствами, которые обычно назначают больным атеротромбозом, не проводили. Однако у пациентов, которые применяли одновременно другие препараты, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, средства, которые снижают уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (включая инсулин), противосудорожные средства, гормонозаместительную терапию и антагонисты GPIIb/IIIa, не выявлено клинически значимых побочных реакций.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию, усиленную ритонавиром или кобициклатом (АРТ), было продемонстрировано значительное снижение влияния активного метаболита клопидогреля и снижение ингибирования тромбоцитов. Хотя клиническая значимость этих выводов является неопределенной, поступали спонтанные сообщения о повторных окклюзионных явлениях после деобструкции или тромботические явления у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших усиленную АРТ во время лечения клопидогрелем. Действие клопидогреля и среднее ингибирование тромбоцитов могут снижаться при одновременном применении ритонавира. Итак, не рекомендуется одновременно применять клопидогрель и усиленную АРТ.

Особенности применения.

Кровотечение и гематологические расстройства. Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных действий следует немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдаются симптомы, которые свидетельствуют о возможном кровотечении (см. раздел «Побочные реакции»). Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрель следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения в результате травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или нестероидных противовоспалительных препаратов, включая ингибиторы ЦОГ-2. Необходимо внимательно следить за проявлениями у больных симптомов кровотечения, в том числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце и хирургических вмешательств. Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае планового хирургического вмешательства, которое временно не требует применения антитромбоцитарных средств, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачу (в т. ч. стоматологу) о том, что они принимают клопидогрель, перед назначением им какой-либо операции или перед применением нового лекарственного средства. Клопидогрель продлевает длительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

Больных следует предупредить, что во время лечения клопидогрелем (отдельно или в комбинации с АСК) кровотечение может останавливаться позже, чем обычно и что они должны сообщать врачу о каждом случае необычного (по месту или длительности) кровотечения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Очень редко наблюдались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) после применения клопидогреля, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП является потенциально опасным состоянием, которое может приводить к летальному исходу, и поэтому нуждается в немедленном лечении, в том числе и проведении плазмафереза.

Приобретенная гемофилия. Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после применения клопидогреля. В случаях подтвержденного изолированного увеличения АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), что сопровождается или не сопровождается кровотечением, вопрос о диагностировании приобретенной гемофилии должен быть рассмотрен. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать лечение, применение клопидогреля должно быть прекращено.

Недавно перенесенный ишемический инсульт. Из-за недостаточности данных не рекомендуется назначать клопидогрель в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: у пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в

плазме и менее выраженный антитромбоцитарный эффект. Сейчас существуют тесты, позволяющие выявить генотип CYP2C19 у пациента.

Поскольку клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, скорее всего, приведет к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме крови. Однако клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»; перечень ингибиторов CYP2C19 приведен в разделе «Фармакокинетика»).

Перекрестная реактивность между тиенопиридинами. Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе гиперчувствительности к другим тиенопиридинам (таким как тиклопидин, прасугрель), потому что существуют данные о перекрестной аллергии между тиенопиридинами (см. раздел «Побочные реакции»). Применение тиенопиридинов может привести к возникновению от легких до тяжелых аллергических реакций, таких как сыпь, отек Квинке, или гематологических реакций, таких как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, которые в прошлом имели в анамнезе аллергические реакции и/или гематологические реакции на один тиенопиридин, могут иметь повышенный риск развития той же или другой реакции на другой тиенопиридин. Мониторинг на перекрестную реактивность рекомендуется.

Нарушение функции почек. Терапевтический опыт применения клопидогреля пациентам с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени. Опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и риском возникновения геморрагического диатеза ограничен, поэтому таким больным клопидогрель следует назначать с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Вспомогательные вещества. Клопидогрель-Фармекс содержит лактозу. Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Клопидогрель-Фармекс содержит масло касторовое гидрогенизированное, которое может вызвать расстройство желудка и диарею.

Особые указания по уничтожению остатков и отходов. Неиспользованный препарат или отходы нужно уничтожить в соответствии с местными требованиями.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Поскольку нет клинических данных о применении клопидогреля в период беременности, нежелательно назначать клопидогрель беременным женщинам.

Опыты на животных не выявили прямого или опосредованного негативного влияния на ход беременности, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие.

Неизвестно, экскретируется ли клопидогрель в грудное молоко у женщин. Исследования на животных показали, что препарат экскретируется в грудное молоко. Поэтому во время лечения

препаратом Клопидогрель-Фармекс кормление грудью следует прекратить.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Клопидогрель не влияет или имеет незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Взрослые и больные пожилого возраста. Клопидогрель принимать по 75 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

Для больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение клопидогрелем начинать с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а потом продолжать дозой 75 мг 1 раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз АСК увеличивает риск кровотечения, рекомендуется не превышать дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг. Оптимальная длительность лечения формально не установлена. Существуют данные, свидетельствующие в пользу применения препарата до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

Больным с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST клопидогрель назначать по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с однократной нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, с применением тромболитических препаратов или без них. Лечение больных с 75 лет начинать без нагрузочной дозы клопидогреля. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать, по крайней мере, 4 недели. Польза от применения комбинации клопидогреля с АСК более четырех недель при этом заболевании не изучалась.

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрель применять в однократной суточной дозе 75 мг. Вместе с клопидогрелем следует начать и продолжить применение АСК (в дозе 75-100 мг в сутки).

В случае пропуска приёма дозы:

- если с момента, когда нужно было принимать очередную дозу, прошло менее 12 часов: пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а следующую дозу уже принимать в обычное время;
- если прошло более 12 часов, пациент должен принимать следующую очередную дозу в обычное время и не удваивать дозу с целью компенсации пропущенной дозы.

Дети и подростки. Безопасность и эффективность применения препарата детям и подросткам не установлены.

Почечная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с почечной недостаточностью ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Дети.

Безопасность и эффективность применения препарата детям не установлены, поэтому его не следует применять пациентам до 18 лет.

Передозировка.

При передозировке клопидогрелем может наблюдаться продление времени кровотечения с дальнейшими осложнениями. В случае возникновения кровотечения рекомендуется симптоматическое лечение.

Антидот фармакологической активности клопидогреля неизвестен. При необходимости немедленной коррекции продленного времени кровотечения действие клопидогреля может быть прекращено путем переливания тромбоцитарной массы.

Побочные реакции.

Побочные реакции распределены по системе «Орган-класс», частота их возникновения определена следующим образом: часто (от $> 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $> 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $> 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена из доступных данных). Для каждого класса системы органов побочные эффекты указанные в порядке снижения их тяжести.

Кровотечение является самой распространенной побочной реакцией, оно чаще всего возникает в первый месяц лечения.

Со стороны крови и лимфатической системы.

Нечасто. Тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия.

Редко. Нейтропения, включая тяжелую нейтропению.

Очень редко, частота неизвестна.* Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. раздел «Особенности применения»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны сердца.

Очень редко, частота неизвестна.* Коунис-синдром (вазоспастическая аллергическая стенокардия / аллергический инфаркт миокарда) как следствие реакции повышенной чувствительности к клопидогрелю*.

Со стороны иммунной системы.

*Очень редко, частота неизвестна**. Сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции, перекрестная гиперчувствительность между тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрель) (см. раздел «Особенности применения»)*.

Психические нарушения.

*Очень редко, частота неизвестна**. Галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы.

Нечасто. Внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях – с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение.

*Очень редко, частота неизвестна**. Изменение вкусового восприятия.

Со стороны органов зрения.

Нечасто. Кровоизлияние в область глаза (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное).

Со стороны органов слуха и лабиринта.

Редко. Вертиго.

Со стороны сосудов.

Часто. Гематома.

*Очень редко, частота неизвестна**. Тяжелое кровоизлияние, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.

Часто. Носовое кровотечение.

*Очень редко, частота неизвестна**. Кровотечения респираторного пути (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония.

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто. Желудочно-кишечное кровотечение, диарея, абдоминальная боль, диспепсия.

Нечасто. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм.

Редко. Ретроперитонеальное кровоизлияние.

*Очень редко, частота неизвестна**. Желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (в частности язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Со стороны гепатобилиарной системы.

*Очень редко, частота неизвестна**. Острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто. Подкожное кровоизлияние.

Нечасто. Сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура).

*Очень редко, частота неизвестна**. Буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, медикаментозный синдром гиперчувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эритематозные или эксфолиативные высыпания, экзема, плоский лишай.

Расстройства со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

Редко. Гинекомастия

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.

*Очень редко, частота неизвестна**. Костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей.

Нечасто. Гематурия.

*Очень редко, частота неизвестна**. Гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

Общие нарушения.

Часто. Кровотечение в месте инъекции.

*Очень редко, частота неизвестна**. Лихорадка.

Изменения в результатах лабораторных показателей.

Нечасто. Удлинение времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после одобрения лекарственного средства разрешительными органами является важной процедурой. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения «польза/риск» применения этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях.

* - информация с частотой «частота неизвестна».

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

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

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере; по 1 или 3 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ООО «ФАРМЕКС ГРУП».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 08301, Киевская обл., город Борисполь, улица Шевченко, дом 100.