

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛАМОГРЕЛЬ 75

(FLAMOGREL 75)

Склад:

діюча речовина: clopidogrel;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить клопідогрелю бісульфату в перерахуванні на клопідогрель 75 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза, моногідрат, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний, олія рицинова гідрогенізована, плівкове покриття SOL Code IC-S-279 (Brown) (до складу входять титану діоксид (E 171) та заліза оксид червоний (E 172)), спирт ізопропіловий, дихлорметан.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, оранжеві, круглі, двоопуклі.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТХ B01A C04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. 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.

Фармакодинамічні ефекти. З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг препарату виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів.

Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3 і 7 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 одноразової та багаторазових доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середні максимальні концентрації в плазмі незміненого клопідогрелю (близько 2,2-2,5 нг/мл після одноразової дози 75 мг) досягалися приблизно через 45 хв після приймання дози. Абсорбція становить не менше 50 %, як показує екскреція метаболітів клопідогрелю із сечею.

Розподіл

Клопідогрель і 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* в межах широкого діапазону концентрацій.

Метаболізм

Клопідогрель екстенсивно метаболізується в печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається за 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. Цей активний метаболіт утворюється переважно за допомогою ферменту CYP2C19, за участю кількох інших ферментів системи CYP, таких як CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолове похідне), який був виділений *in vitro*, швидко та незворотно 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 приймання одноразової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює в крові, становить 8 годин після одноразового і багаторазового прийому препарату.

Фармакогенетика. 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 відповідальні 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. Пацієнт зі зниженим метаболізмом має два нефункціональних алелі, як зазначено вище. Згідно з опублікованими даними генотипи CYP2C19, які відповідають зниженому метаболізму, зустрічаються у 2 % пацієнтів європеїдної раси, 4 % пацієнтів негроїдної раси та 14 % пацієнтів китайської національності. Зараз існують тести, які дозволяють визначити генотип CYP2C19.

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

Ниркова недостатність. Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелю на добу пацієнтами із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – 5-15 мл на хвилину) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш виражене (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 пацієнтами 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 алелей CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється залежно від расової/етнічної приналежності (див. розділ «Фармакогенетика»). Існують обмежені дані щодо пацієнтів монголоїдної раси, які дають змогу оцінити клінічне значення генотипування цього CYP з точки зору клінічних результатів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- у 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);
- у 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;
 - 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 ацетилсаліциловою кислотою показаний дорослим пацієнтам із фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту.

Для отримання додаткової інформації див. розділ «Фармакологічні властивості».

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 із клопідогрелем вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування препарату Фламогрель 75 із пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі. 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.

Ацетилсаліцилова кислота. Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторну дію клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг ацетилсаліцилової кислоти 2 рази на добу протягом одного дня не спричинювало значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і ацетилсаліциловою кислотою з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності. Незважаючи на це, клопідогрель і ацетилсаліцилова кислота сумісно застосовували до 1 року.

Гепарин. За даними клінічного дослідження, проведеного з участю здорових добровольців, клопідогрель не потребував коригування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючу дію клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітичні засоби. Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та гепарину була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота розвитку клінічно значущої кровотечі була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину з ацетилсаліциловою кислотою.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У клінічному дослідженні, проведеному з участю здорових добровольців, одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало 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 інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем.

Інші антиагреганти. Одночасне застосування антитромбоцитарних лікарських засобів підвищує ризик кровотечі через адитивний ефект. Якщо пацієнт лікується одночасно іншими антиагрегантами, будь-які ознаки або симптоми крововтрати потребують негайної оцінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Необхідно з обережністю одночасно застосовувати СІЗЗС з клопідогрелем, оскільки 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 в плазмі. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флуоксамін, 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 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримуюча доза). Очікується, що в аналогічну взаємодію з клопідогрелем вступатиме і езомепразол.

За результатами обсерваційних та клінічних досліджень отримані суперечливі дані щодо клінічних наслідків цих фармакокінетичних та фармакодинамічних 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 концентрації метаболіту у крові спостерігалось при застосуванні пантопразолу або лансопразолу.

При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу плазматичні концентрації активного метаболіту зменшилися на 20 % (навантажувальна доза) та на 14 % (підтримуюча 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 продукцію кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H_2 -блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Було проведено ряд клінічних досліджень із клопідогрелем та іншими препаратами для вивчення потенційних фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій. Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася майже незмінною при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом* та *естрогеном*.

Фармакокінетичні властивості *дигоксину* або *теофіліну* не змінювалися при одночасному застосуванні з клопідогрелем.

Антацидні засоби не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Дані, отримані у ході досліджень мікросом печінки людини, свідчать про те, що карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це може потенційно підвищувати рівні у плазмі таких лікарських засобів, як *фенітоїн* і *толбутамід* та *НПЗП*, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9. Незважаючи на це, результати дослідження CAPRIE свідчать, що 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 у плазмі крові, одночасне застосування клопідогрелю та лікарських засобів, які виводяться з організму переважно за допомогою метаболізму, опосередкованого ферментом CYP2C8 (наприклад, репаглілід, паклітаксел), потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають хворим на атеротромбоз, не проводилися. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях клопідогрелю, застосовували одночасно інші препарати, включаючи *діуретики*, *бета-блокатори*, *інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту*, *антагоністи кальцію*, засоби, що знижують

рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa, без ознак клінічно значущої побічної дії.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували *антиретровірусну терапію (АРТ)* із застосуванням ритонавіру або кобіцистату, спостерігалось зниження впливу активного метаболіту клопідогрелю та знижене інгібування тромбоцитів. Хоча клінічна значимість цих висновків є невизначеною, надходили спонтанні повідомлення про ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували посилену АРТ та перенесли повторні оклюзійні явища після деобструкції або тромботичні явища під час лікування клопідогрелем. Дія клопідогрелю та середнього інгібування тромбоцитів може бути зменшена при одночасному застосуванні ритонавіру. Тому одночасне застосування клопідогрелю та вищезазначеної АРТ не рекомендується.

Особливості застосування.

Кровотеча та гематологічні розлади.

Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід обережно застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами антикоагулянтів, антиагрегантів, ацетилсаліцилової кислоти, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або НПЗП (які застосовуються на постійній основі), включаючи інгібітори ЦОГ-2, інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗС), інші лікарські засоби, такі як пентоксифілін, застосування яких супроводжується підвищенням ризику геморагічних явищ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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, коли антитромбоцитарний ефект є тимчасово небажаним, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у тому числі 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 із підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою) кровотеча може зупинятися пізніше, ніж

звичайно, і що вони повинні повідомляти лікаря про кожний випадок незвичної (за місцем чи тривалістю) кровотечі.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП).

Дуже рідко спостерігалися випадки ТТП після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, дисфункцією нирок або гарячкою. ТТП є потенційно небезпечним станом, який може призводити до летального наслідку, 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 тромбопластинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, необхідно розглянути питання про діагностування набутої гемофілії. Пацієнти із підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати лікування, застосування клопідогрелю слід припинити.

Нещодавно перенесений ішемічний інсульт.

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

Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19).

Фармакогенетика: У пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі та менш виражений антитромбоцитарний ефект при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелю. 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. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19.

Субстрати ферменту CYP2C8. Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам, які отримують одночасно клопідогрель та лікарські засоби, що є субстратами ферменту CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехресна реактивність поміж тієнопіридинів. Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі підвищеної чутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну реактивність поміж тієнопіридинів. Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до тяжких алергічних реакцій, таких як висипання, 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 чи іншої реакції на інший тієнопіридин. Рекомендується моніторинг на перехресну реактивність.

Порушення функції нирок.

Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю.

Порушення функції печінки.

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю.

Допоміжні речовини.

Фламогрель 75 містить лактозу, тому пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

Фламогрель 75 містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Під час лікування препаратом не слід вживати алкоголь через підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі.

Особливі застереження щодо видалення залишків та відходів

Будь-який невикористаний препарат або відходи потрібно знищити відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність клінічних даних щодо застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

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

Не відомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. У дослідженнях на тваринах було показано, що клопідогрель екскретується у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Фертильність. Під час досліджень на лабораторних тваринах не було виявлено негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

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. Фламогрель 75 призначають по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі.

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

У хворих із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою, зі застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від комбінації клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою понад 4 тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

У пацієнтів з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовують у одноразовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування ацетилсаліцилової кислоти (у дозі 75-100 мг на добу).

У випадку пропуску дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнт повинен негайно прийняти пропущено дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнт повинен прийняти наступну чергову дозу у звичайний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

Діти та підлітки. Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності застосування препарату цієї категорії пацієнтів.

Ниркова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із 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.

Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності його застосування.

Передозування.

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

Антидот фармакологічної активності клопідогрелю не відомий. При необхідності негайного коригування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена переливанням тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

Побічні реакції розподілені за системою органів, 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. Для кожного класу системи органів побічні ефекти зазначені у порядку зниження їх тяжкості.

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія; рідко – нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію; дуже рідко, частота невідома* – ТТП, апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія.

З боку імунної системи: дуже рідко, частота невідома* – сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна підвищена чутливість поміж тієнопіридинів (наприклад, тиклопідин, прасугрель).

З боку психіки: 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 у 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 підшкірних тканин: 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 (ГГЕП), ангіоневротичний набряк, еритематозне висипання, кропив'янка, медикаментозний синдром підвищеної чутливості, медикаментозні висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), екзема, плоский лишай.

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 та реакції у місці введення препарату: часто – кровотеча у місці ін'єкції; дуже рідко, частота невідома* – гарячка.

Зміни при лабораторних дослідженнях: нечасто – подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

* Інформація щодо клопідогрелю із частотою «частота невідома».

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 30 °C.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 10 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Артура Фармасьютікалз Пвт. Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1505 Портія Роуд, Шрі Сіті СЕЗ, Сетяведу Мандал, Район Чіттор - 517 588, штат Андхра Прадеш, Індія.

Заявник. Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.

Дата останнього перегляду.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони

здоров'я України

11.05.2018 № 908

Реєстраційне посвідчення

№ UA/7441/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО

Наказ Міністерства охорони

здоров'я України

_____ № _____

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛАМОГРЕЛЬ 75

(FLAMOGREL 75)

Склад:

діюча речовина: clopidogrel;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить клопідогрелю бісульфату в

перерахуванні на клопідогрель 75 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза, моногідрат, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний, олія рицинова гідрогенізована, плівкове покриття SOL Code IC-S-279 (Brown) (до складу входять титану діоксид (E 171) та заліза оксид червоний (E 172)), спирт ізопропіловий, дихлорметан.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, оранжеві, круглі, двоопуклі.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТХ B01A C04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. 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.

Фармакодинамічні ефекти. З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг препарату виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3 і 7 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 одноразової та багаторазових доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середні максимальні концентрації в плазмі незміненого клопідогрелю (близько 2,2-2,5 нг/мл після одноразової дози 75 мг) досягалися приблизно через 45 хв після приймання дози. Абсорбція становить не менше 50 %, як показує екскреція метаболітів клопідогрелю із сечею.

Розподіл

Клопідогрель і 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* в межах широкого діапазону концентрацій.

Метаболізм

Клопідогрель екстенсивно метаболізується в печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається за 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 Р450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолове похідне – активний метаболіт. Цей активний метаболіт утворюється переважно за допомогою ферменту CYP2C19, за участю кількох інших ферментів системи CYP, таких як CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолове похідне), який був виділений *in vitro*, швидко та незворотно 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 приймання одноразової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює в крові, становить 8 годин після одноразового і багаторазового прийому препарату.

Фармакогенетика. 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 відповідальні 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. Пацієнт зі зниженим метаболізмом має два нефункціональних алелі, як зазначено вище. Згідно з опублікованими даними генотипи CYP2C19, які відповідають зниженому метаболізму, зустрічаються у 2 % пацієнтів європеїдної раси, 4 % пацієнтів негроїдної раси та 14 % пацієнтів китайської національності. Зараз існують тести, які дозволяють визначити генотип CYP2C19.

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

Ниркова недостатність. Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелю на добу пацієнтами із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – 5-15 мл на хвилину) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш виражене (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 пацієнтами 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 алелей CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється залежно від расової/етнічної приналежності (див. розділ «Фармакогенетика»). Існують обмежені дані щодо пацієнтів монголоїдної раси, які дають змогу оцінити клінічне значення генотипування цього CYP з точки зору клінічних результатів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- у 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);
- у 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;
 - 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 ацетилсаліциловою кислотою показаний дорослим пацієнтам із фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту.

Для отримання додаткової інформації див. розділ «Фармакологічні властивості».

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 із клопідогрелем вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування препарату Фламогрель 75 із пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі. 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.

Ацетилсаліцилова кислота. Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторну дію клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг ацетилсаліцилової кислоти 2 рази на добу протягом одного дня не спричинювало значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і ацетилсаліциловою кислотою з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності. Незважаючи на це, клопідогрель і ацетилсаліцилова кислота сумісно застосовували до 1 року.

Гепарин. За даними клінічного дослідження, проведеного з участю здорових добровольців, клопідогрель не потребував коригування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючу дію клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітичні засоби. Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та гепарину була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота розвитку клінічно значущої кровотечі була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину з ацетилсаліциловою кислотою.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У клінічному дослідженні, проведеному з участю здорових добровольців, одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало 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 інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем.

Інші антиагреганти. Одночасне застосування антитромбоцитарних лікарських засобів підвищує ризик кровотечі через адитивний ефект. Якщо пацієнт лікується одночасно іншими антиагрегантами, будь-які ознаки або симптоми крововтрати потребують негайної оцінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C). Необхідно з обережністю одночасно застосовувати C133C з клопідогрелем, оскільки C133C 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 в плазмі. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флуоксамін, 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 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримуюча доза). Очікується, що в аналогічну взаємодію з клопідогрелем вступатиме і езомепразол.

За результатами обсерваційних та клінічних досліджень отримані суперечливі дані щодо клінічних наслідків цих фармакокінетичних та фармакодинамічних 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 концентрації метаболіту у крові спостерігалось при застосуванні пантопразолу або лансопразолу.

При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу плазматичні концентрації активного метаболіту зменшилися на 20 % (навантажувальна доза) та на 14 % (підтримуюча 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 продукцію кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H₂-блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Було проведено ряд клінічних досліджень із

клопідогрелем та іншими препаратами для вивчення потенційних фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій. Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася майже незміненою при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом* та *естрогеном*.

Фармакокінетичні властивості *дигоксину* або *теофіліну* не змінювалися при одночасному застосуванні з клопідогрелем.

Антацидні засоби не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Дані, отримані у ході досліджень мікросом печінки людини, свідчать про те, що карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це може потенційно підвищувати рівні у плазмі таких лікарських засобів, як *фенітоїн* і *толбутамід* та НПЗП, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9. Незважаючи на це, результати дослідження CAPRIE свідчать, що 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 у плазмі крові, одночасне застосування клопідогрелю та лікарських засобів, які виводяться з організму переважно за допомогою метаболізму, опосередкованого ферментом CYP2C8 (наприклад, репаглілід, паклітаксел), потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають хворим на атеротромбоз, не проводилися. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях клопідогрелю, застосовували одночасно інші препарати, включаючи *діуретики*, *бета-блокатори*, *інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту*, *антагоністи кальцію*, *засоби, що знижують рівень холестерину*, *коронарні вазодилататори*, *антидіабетичні засоби (включаючи інсулін)*, *протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa*, без ознак клінічно значущої побічної дії.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували *антиретровірусну терапію (АРТ)* із застосуванням ритонавіру або кобіцистату, спостерігалось зниження впливу активного метаболіту клопідогрелю та знижене інгібування тромбоцитів. Хоча клінічна значимість цих висновків є невизначеною, надходили спонтанні повідомлення про ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували посилену АРТ та перенесли повторні оклюзійні явища після деобструкції або тромботичні явища під час лікування клопідогрелем. Дія клопідогрелю та середнього інгібування тромбоцитів може бути зменшена при одночасному застосуванні ритонавіру. Тому одночасне застосування клопідогрелю та вищезазначеної АРТ не рекомендується.

Особливості застосування.

Кровотеча та гематологічні розлади.

Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід обережно застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами антикоагулянтів, антиагрегантів, ацетилсаліцилової кислоти, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або НПЗП (які застосовуються на постійній основі), включаючи інгібітори ЦОГ-2, інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗС), інші лікарські засоби, такі як пентоксифілін, застосування яких супроводжується підвищенням ризику геморагічних явищ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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, коли антитромбоцитарний ефект є тимчасово небажаним, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у тому числі 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 із підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж звичайно, і що вони повинні повідомляти лікаря про кожний випадок незвичної (за місцем чи тривалістю) кровотечі.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП).

Дуже рідко спостерігалися випадки ТТП після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, дисфункцією нирок або гарячкою. ТТП є потенційно небезпечним станом, який може призводити до летального наслідку, 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 тромбопластинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, необхідно розглянути питання про діагностування набутої гемофілії. Пацієнти із підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і

отримувати лікування, застосування клопідогрелю слід припинити.

Нещодавно перенесений ішемічний інсульт.

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

Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19).

Фармакогенетика: У пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі та менш виражений антитромбоцитарний ефект при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелю. 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. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19.

Субстрати ферменту CYP2C8. Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам, які отримують одночасно клопідогрель та лікарські засоби, що є субстратами ферменту CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехресна реактивність поміж тієнопіридинів. Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі підвищеної чутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну реактивність поміж тієнопіридинів. Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до тяжких алергічних реакцій, таких як висипання, 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 чи іншої реакції на інший тієнопіридин. Рекомендується моніторинг на перехресну реактивність.

Порушення функції нирок.

Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю.

Порушення функції печінки.

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю.

Допоміжні речовини.

Фламогрель 75 містить лактозу, тому пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення

мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

Фламогрель 75 містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Під час лікування препаратом не слід вживати алкоголь через підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі.

Особливі застереження щодо видалення залишків та відходів

Будь-який невикористаний препарат або відходи потрібно знищити відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність клінічних даних щодо застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

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

Не відомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. У дослідженнях на тваринах було показано, що клопідогрель екскретується у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Фертильність. Під час досліджень на лабораторних тваринах не було виявлено негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

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. Фламогрель 75 призначають по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі.

У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують у дозі 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик кровотечі, не рекомендується перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не

встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

У хворих із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою, зі застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від комбінації клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою понад 4 тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

У пацієнтів з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовують у одноразовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування ацетилсаліцилової кислоти (у дозі 75-100 мг на добу).

У випадку пропуску дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнт повинен негайно прийняти пропущено дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнт повинен прийняти наступну чергову дозу у звичайний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

Діти та підлітки. Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності застосування препарату цієї категорії пацієнтів.

Ниркова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із 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.

Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності його застосування.

Передозування.

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

Антидот фармакологічної активності клопідогрелю не відомий. При необхідності негайного коригування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена переливанням тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

Побічні реакції розподілені за системою органів, 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. Для кожного класу системи органів побічні ефекти зазначені у порядку зниження їх тяжкості.

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія; рідко – нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію; дуже рідко, частота невідома* – ТТП, апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія.

З боку імунної системи: дуже рідко, частота невідома* – сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна підвищена чутливість поміж тієнопіридинів (наприклад, тиклопідин, прасугрель).

З боку психіки: 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 у 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 підшкірних тканин: 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 (ГГЕП), ангіоневротичний набряк, еритематозне висипання, кропив'янка, медикаментозний синдром підвищеної чутливості, медикаментозні висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), екзема, плоский лишай.

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 та реакції у місці введення препарату: часто – кровотеча у місці ін'єкції; дуже рідко, частота невідома* – гарячка.

Зміни при лабораторних дослідженнях: нечасто – подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

* Інформація щодо клопідогрелю із частотою «частота невідома».

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 10 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фламінго Фармасьютикалс Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Е-28, Опп. Фаер Брігейд, М.І.Д.С., Талоджа, Район Райгад, Махараштра, ІН- 410208, Індія.

Заявник. Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.