ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Клопидогрел Канон

Регистрационный номер: ЛП-№(007117)-(РГ-RU)
Торговое наименование препарата: Клопидогрел Канон
Международное непатентованное наименование: клопидогрел
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав:
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
действующее вещество: клопидогрела гидросульфат (бисульфат) 97,875 мг, в пересчете на клопидогрел 75,000 мг;
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный 27,000 мг, кремния диоксид коллоидный 0,720 мг, кросповидон 4,800 мг, лактоза безводная 60,365 мг, магния стеарат 1,000 мг, макрогол (полиэтиленгликоль 6000) 8,000 мг, масло касторовое гидрогенизированное 3,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 112 или 302) 37,240 мг;
состав пленочной оболочки: Опадрай II 32K240012 розовый 9,0000 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 2,5200 мг, лактозы моногидрат 3,6000 мг, титана диоксид 2,0484 мг, триацетин 0,7200 мг, краситель красный очаровательный 0,1080 мг, краситель индигокармин 0,0036 мг.
Описание: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.
Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты кроме гепарина.
Код АТХ: B01AC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов, клопидогрел должен метаболизироваться с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYP450). Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y12 рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (приблизительно 7–10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.
Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.
Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.
При ежедневном приеме клопидогрела в дозировке 75 мг 1 раз в сутки с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается и затем, в интервале между 3 и 7 днем приема, выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40–60 %. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, в среднем, в течение 5 дней.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность клопидогрела оценивались в 7 двойных слепых исследованиях с участием более 100000 пациентов: исследование CAPRIE, сравнение клопидогрела с АСК, а также исследования CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT и ACTIVE-A, в которых сравнивали клопидогрел с плацебо; оба лекарственных препарата, назначались в комбинации с АСК и другой стандартной терапией.

Недавно перенесенный инфаркт миокарда, недавно перенесенный инсульт и диагностированное заболевание периферических артерий

В исследование **CAPRIE** были включены 19185 пациентов с атеротромбозом, который проявился в виде недавно перенесенного инфаркта миокарда (<35 дней), недавно перенесенного ишемического инсульта (от 7 дней до 6 месяцев) или установленного заболевания периферических артерий (ЗПА). Пациенты были рандомизированы по группам, получавшим клопидогрел в суточной дозе 75 мг, или АСК в суточной дозе 325 мг, и оставались под наблюдением в течение от 1 года до 3 лет. В подгруппе пациентов, перенесших инфаркт миокарда, большинство пациентов получали АСК в течение первых нескольких дней после острого инфаркта миокарда. Клопидогрел значительно снижал частоту новых ишемических событий (комбинированная конечная точка – инфаркт миокарда, ишемический инсульт и сосудистая смерть) по сравнению с АСК. Анализ общей смертности как вторичной конечной точки не выявил значимого различия между клопидогрелом (5,8 %) и АСК (6,0 %).
При анализе подгрупп с применением качественной оценки состояния (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и ЗПА) наибольший эффект терапии наблюдался у пациентов, включенных в исследование в связи с ЗПА (особенно тех, у кого в анамнезе был инфаркт миокарда) и более слабый эффект (незначительно отличающийся от АСК) у пациентов, перенесших инсульт. У пациентов, включенных в исследование только на основании недавно перенесенного инфаркта миокарда, результат в группе клопидогрела был численно хуже, но статистически не отличался от АСК. Кроме того, анализ подгрупп по возрасту позволяет предположить, что благоприятный эффект клопидогрела у пациентов старше 75 лет был менее выражен, чем у пациентов в возрасте ≤75 лет.

Острый коронарный синдром

В исследование **CURE** было включено 12562 пациента, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), у которых в течение последних 24 часов появилась боль в области грудной клетки или симптомы, указывающие на ишемию. Для включения в исследование требовалось, чтобы у пациентов были либо изменения ЭКГ, указывающие на новые ишемические явления, либо повышенный уровень кардиоферментов, либо уровень тропонина I или T, по крайней мере, в 2 раза превышающий верхний предел нормы. Пациенты были рандомизированы в группы лечения клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сутки, N = 6259) или плацебо (N = 6303), которые принимали в комбинации с АСК (75–325 мг 1 раз в сутки) и другими стандартными препаратами. Пациенты получали лечение в течение периода длительностью до одного года. В исследовании CURE 823 пациента (6,6 %) получали сопутствующую терапию антагонистами рецепторов GPIIb/IIIa. Гепарин вводили более чем 90 % пациентов. Сопутствующая терапия гепарином не оказывала значимого влияния на относительную частоту развития кровотечений при приеме клопидогрела и плацебо.
Количество пациентов, у которых была первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт), составило 582 (9,3 %) в группе, получавшей клопидогрел, и 719 (11,4 %) в группе, получавшей плацебо, а относительный риск был снижен на 20 % у группы, получавшей клопидогрел (снижение относительного риска на 17 % при консервативном лечении пациентов, на 29 % при выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентом или без него и на 10 % при выполнении АКШ). После 3 месяцев лечения преимущество, наблюдавшееся в группе клопидогрел + АСК, больше не увеличивалось, в то время как риск кровотечения сохранялся.
Количество пациентов с комбинированной первичной конечной точкой (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфарктом миокарда, инсультом или рефрактерной ишемией) составило 1035 человек (16,5 %) в группе, получавшей клопидогрел, и 1187 (18,8 %) в группе, получавшей плацебо. Влияния на частоту повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии не наблюдалось. Положительные эффекты, наблюдаемые при применении клопидогрела, не изменялись при кратковременном или длительном применении других сердечно-сосудистых препаратов (таких как гепарин/НМГ, антагонисты GPIIb/IIIa, гиполипидемические препараты, бета- блокаторы и ингибиторы АПФ). Эффективность клопидогрела не зависела от дозы АСК (75–325 мг 1 раз в сутки).
У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST безопасность и эффективность клопидогрела оценивалась в 2 рандомизированных плацебо- контролируемых двойных слепых исследованиях **CLARITY** и **COMMIT**.
В исследовании **CLARITY** участвовал 3491 пациент, которые поступили в стационар в течение 12 часов после развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которым была показана тромболитическая терапия. Пациенты получали клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут, n = 1752) или плацебо (n = 1739), оба в комбинации с АСК (от 150 до 325 мг в качестве нагрузочной дозы, затем от 75 до 162 мг/сут), фибринолитический препарат и, при необходимости, гепарин. Пациентов наблюдали в течение 30 дней. Первичной конечной точкой являлось наличие окклюзии в инфаркт-связанной коронарной артерии на ангиограмме перед выпиской, смерть или повторный инфаркт миокарда до проведения коронарной ангиографии. Для пациентов, которым не проводилась ангиография, первичной конечной точкой была смерть или рецидив инфаркта миокарда ко дню 8 или к выписке из больницы.
Пятнадцать процентов (15,0 %) пациентов в группе клопидогрела и 21,7 % в группе плацебо достигли первичной конечной точки, что представляет собой абсолютное снижение на 6,7 % и разницу снижения в 36 % в пользу клопидогрела. Это в основном обусловлено уменьшением окклюзии в инфаркт-зависимых коронарных артериях. Это преимущество оставалось постоянным во всех предварительно определенных по возрасту и полу, локализации инфаркта и типу используемого фибринолитика или гепарина подгруппах пациентов.
Исследование **COMMIT** с факторным дизайном 2x2 включало 45852 пациента, поступивших в течение 24 часов с момента появления симптомов подозреваемого инфаркта миокарда, что подтверждалось отклонениями на ЭКГ (т.е. подъемом сегмента ST, снижением сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса). Пациенты получали клопидогрел (75 мг/сутки, n = 22961) или плацебо (n = 22891) в комбинации с АСК (162 мг/сутки) в течение 28 дней или до выписки из больницы. Комбинированными первичными конечными точками были смерть по любой причине и развитие повторного инфаркта, инсульта или смерть. Популяция включала 27,8 % женщин, 58,4 % пациентов в возрасте 60 лет и старше (26 % ≥70 лет) и 54,5 % пациентов, получавших фибринолитики.
Клопидогрел значительно снижал относительный риск смерти по любой причине на 7 % и относительный риск комбинации повторного инфаркта, инсульта или смерти на 9 %, что составляло абсолютное снижение на 0,5 % и 0,9 % соответственно. Это преимущество оставалось постоянным для групп пациентов разного возраста, пола, принимающих или не принимающих фибринолитики, и наблюдалась уже через 24 часа.

Деэскалация ингибиторов рецепторов P2Y12 в терапии острого коронарного синдрома

Переход с терапии мощным ингибитором рецепторов P2Y12 на лечение клопидогрелом в сочетании с АСК после завершения острой фазы острого инфаркта миокарда (ОИМ) изучался в двух рандомизированных инициированных исследователем клинических исследованиях (**TOPIC** и **TROPICAL-ACS**).
В рандомизированном открытом клиническом исследовании **TOPIC** принимали участие пациенты, перенесшие ОИМ, которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациенты, получавшие АСК и один из более мощных ингибиторов рецепторов P2Y12, у которых не развились неблагоприятные события в течение одного месяца, или были переведены на терапию фиксированной комбинацией АСК и клопидогрела (деэскалация двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ)) или продолжили принимать ранее назначенные препараты (неизменная ДАТ).
События, включенные в комбинированную первичную конечную точку (смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульт, экстренная реваскуляризация и кровотечения типа 2 или более тяжелые кровотечения по шкале BARC (Исследовательского академического консорциума по кровотечениям)), через один год после перенесенного ОИМ были зарегистрированы у 43 из 322 пациентов (13,4 %) в группе деэскалации ДАТ и 85 пациентов из 323 (26,3 %) в группе неизменной ДАТ (p <0,01).
Статистически значимое различие в основном обусловлено сокращением количества случаев кровотечения, в том числе кровотечений, которые по шкале BARC более или равны (4 % в группе деэскалации и 14,9 % в группе, получавшей неизмененную ДАТ), при этом не наблюдалось существенных различий в частоте ишемических осложнений (p = 0,36).
В рандомизированное открытое клиническое исследование **TROPICAL-ACS** были включены 2610 пациентов с ОИМ, подтвержденным анализом на биомаркеры, после проведения ЧКВ. Пациенты были рандомизированы в группы для получения прасугрела (дни 0–14) или прасугрела (дни 0–7), а затем клопидогрела (дни 8–14) в комбинации с АСК.
На 14-й день была проведена оценка функции тромбоцитов. Пациенты из первой группы терапии только прасугрелом продолжали принимать прасугрел в течение 11,5 месяца.
У пациентов из группы замены терапии был выполнен анализ на высокую реактивность тромбоцитов (ВРТ). Пациенты с ВРТ ≥46 единиц были снова переведены на терапию прасугрелом, которую получали в течение 11,5 месяцев. Пациенты с ВРТ <46 единиц продолжили лечение клопидогрелом в дозе 75 мг/сутки в течение 11,5 месяцев. Таким образом, в группе управляемой замены терапии пациенты получали или прасугрел (40 %) или клопидогрел (60 %). Все пациенты получали АСК, последующее наблюдение продолжалось в течение одного года.
Первичная конечная точка включала комбинацию сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и кровотечения типа 2 или более тяжелые кровотечения по шкале BARC. Исследование продемонстрировало отсутствие различий между группами по первичной конечной точке по критерию *non inferiority*. Управляемая замена терапии не привела к повышению риска развития ишемических осложнений (2,5 % в группе деэскалации и 3,2 % в контрольной группе), а также частоты кровотечений типа 2 или более по шкале BARC.

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) при остром малом ИИ или ТИА среднего или высокого риска

Оценка ДАТ в комбинации с клопидогрелом и АСК с целью профилактики инсульта после острого малого ИИ или ТИА среднего или высокого риска проводилась в ходе двух рандомизированных исследований: **CHANCE** и **POINT** – с получением данных по исходам для клинической безопасности и эффективности.
Исследование **CHANCE** (*применение клопидогрела у пациентов с высоким риском развития острых нарушений мозгового кровообращения без инвалидизации*)
В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 5170 пациентов из Китая с острой ТИА (оценка ABCD2 ≥4) или острым малым инсультом (NIHSS ≤3). Пациенты в обеих группах в 1-й день получили дозу АСК в открытом режиме (величина дозы варьировалась в диапазоне от 75 до 300 мг, дозу устанавливал лечащий врач). Пациенты, рандомизированные в группу применения клопидогрела и АСК, получили нагрузочную дозу 300 мг в 1-й день, после чего получали клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 21-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения АСК, получали плацебо-версию клопидогрела в период с 1-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно.
Первичной конечной точкой эффективности являлся новый случай инсульта (ишемического или геморрагического) в первые 90 дней после острого малого ИИ или ТИА высокого риска. Такие случаи были зарегистрированы у 212 пациентов (8,2 %) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 303 пациентами (11,7 %) в группе применения АСК. Случаи ИИ наблюдались у 204 пациентов (7,9 %) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 295 пациентами (11,4 %) в группе применения АСК. Геморрагический инсульт случился у 8 пациентов в каждой из двух групп исследования (0,3 % в каждой группе). Среднетяжелое или тяжелое кровоизлияние наблюдалось у 7 пациентов (0,3 %) в группе применения клопидогрела и АСК и у 8 пациентов (0,3 %) в группе применения АСК. Частота развития кровотечений составила 2,3 % в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 1,6 % в группе применения АСК.
POINT (*тромбоцит-ориентированное ингибирование у пациентов с новыми случаями ТИА или малого ишемического инсульта*)
В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 4881 пациентов из разных стран с острой ТИА (оценка ABCD2 ≥4) или острым малым инсультом (NIHSS ≤3). Все пациенты в обеих группах получали дозу АСК в открытом режиме в период с 1-го дня по 90-й день (величина дозы варьировалась в диапазоне от 50 до 325 мг, дозу устанавливал лечащий врач). Пациенты, рандомизированные в группу применения клопидогрела, получили нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг в 1-й день, после чего получали клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения плацебо, получали плацебо-версию клопидогрела в период с 1-го дня по 90-й день включительно.
Первичной конечной точкой эффективности являлась комбинация массивных ишемических осложнений (ИИ, инфаркт миокарда или летальный исход в результате ишемического сосудистого осложнения) к 90-му дню. Такие случаи были зарегистрированы у 121 пациента (5,0 %) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 160 пациентами (6,5 %) в группе применения только АСК. ИИ, являющийся вторичной конечной точкой, наблюдался у 112 пациентов (4,6 %), получавших клопидогрел и АСК, по сравнению со 155 пациентами, получавшими АСК (6,3 %). Большое кровотечение, являющееся первичной конечной точкой оценки безопасности, случилось у 23 из 2432 пациентов (0,9 %), получавших клопидогрел и АСК, и у 10 из 2449 пациентов, получавших АСК (0,4 %). Незначительное кровоизлияние случилось у 40 пациентов (1,6 %), получавших клопидогрел и АСК, и у 13 пациентов, получавших АСК (0,5 %).

Анализ периода действия препаратов в рамках исследований CHANCE и POINT

Не было преимущества в том, чтобы продолжать ДАТ более 21 дня. Клиническая польза от продолжения ДАТ более 3 недель продемонстрирована не была. Целью распределения массивных ишемических осложнений и случаев массивного кровоизлияния по группам лечения в периоде действия препаратов был анализ влияния краткосрочного периода действия ДАТ.

Фибрилляция предсердий

В ходе клинического исследования **ACTIVE-A** показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с АСК (по сравнению с приемом только одной АСК) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне центральной нервной системы (ЦНС) или сосудистой смерти, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта.
Эффективность приема клопидогрела в сочетании с АСК выявлялась рано и сохранялась до 5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, наблюдалось в основном за счет большего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также наблюдалась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, прием клопидогрела в сочетании с АСК уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

Фармакокинетика

Всасывание

При однократном и повторном приеме внутрь в дозировке 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается. Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) неизмененного клопидогрела в плазме крови (приблизительно 2,2–2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигается приблизительно через 45 мин после приема препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела через почки его абсорбция составляет приблизительно 50 %.

Распределение

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (на 98 % и 94 %, соответственно), и данная связь является ненасыщаемой до концентрации 100 мг/мл.

Метаболизм

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый осуществляется с помощью эстераз и приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов); второй путь осуществляется с помощью изоферментов цитохрома P450.
Первоначально клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела - тиольного производного клопидогрела. *In vitro* этот активный метаболит образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, выделенный в *in vitro* исследованиях, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя таким образом агрегацию тромбоцитов.
C_{max} активного метаболита клопидогрела после однократного приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает таковую после 4-х дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. C_{max} достигается приблизительно в течение 30-60 мин.

Выведение

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50 % радиоактивности выводится через почки и приблизительно 46 % радиоактивности выводится через кишечник. После однократного приема внутрь дозировки в 75 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) клопидогрела составляет приблизительно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела $T_{1/2}$ его основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются, как активный метаболит, так и промежуточный метаболит – 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, при исследовании агрегации тромбоцитов *ex vivo*, варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2CI9. Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной расы (85 %) и азиатской популяции (99 %). Другие аллели, с которыми связано отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются, аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 у пациентов европеоидной расы составляют 2 %, у пациентов негроидной расы – 4 % и у представителей азиатской популяции – 14 %. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19.
По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) с участием добровольцев с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ), индуцированной АДФ, у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 63–71 % по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19. При использовании схемы лечения 300 мг нагрузочная доза/75 мг поддерживающая доза (300 мг/75 мг) у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 антитромбоцитарное действие снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24 % (через 24 ч) и 37 % (на 5 день исследования) по сравнению с ИАТ, составляющими 39 % (через 24 ч) и 58 % (на 5 день исследования), у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37 % (через 24 ч) и 60 % (на 5 день исследования) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19.
Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали препарат по схеме лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме по схеме лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ составляло 32 % (через 24 ч) и 61 % (на 5 день исследования), что было больше такового у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19, получавших лечение по схеме 300 мг/75 мг, и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19-метаболизма, получавших лечение по схеме 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен.
Аналогично результатам данного исследования мета-анализ шести исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19, у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 28 %, а у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 – на 72 %, в то время как ИАТ было снижено с различиями в ИАТ на 5,9 % и 21,4 %, соответственно.
Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях. Однако на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов. Результаты генотипирования получены в ходе следующих клинических исследований: CURE, CHARISMA, CLARITY-T1M1 28, TRITON-TIMI 38 и ACT1VE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях. В исследовании TRITON- TIMI 38 и 3-х когортных исследованиях (*Collet, Sibbing, Giusti*) пациенты комбинированной группы с промежуточной или низкой активностью изофермента CYP2C19 имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с таковыми у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19.
В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon), увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (при их сравнении с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2C19).
В исследовании CURE, CLARITY, ACTIVE-A и одном из когортных исследований (Trenk), не наблюдалось увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от интенсивности CYP2C19- метаболизма.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в особых группах пациентов не изучалась.

Пациенты старше 75 лет

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

Детский возраст до 18 лет

Клинические данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозировке 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) от 5 мл/мин до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 25 %) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозировке 75 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

Не было значимых отличий в степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после ежедневного приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами. Среднее время кровотечения также сопоставимо в обеих группах.

Расовая принадлежность

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточную и низкую активность этого изофермента, отличается у представителей различных расовых групп. Имеются ограниченные литературные данные об их распространенности у представителей азиатской популяции, что не позволяет оценить у них значения генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.

Показания к применению

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений:

• У взрослых пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесенного ишемического инсульта (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей повторный ишемический инсульт (с летальным исходом или без него), повторный инфаркт миокарда (с летальным исходом или без него) и иную сердечно- сосудистую смерть.
• У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:
- острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, рефрактерную ишемию.
- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Прием клопидогрела снижал смертность от любых причин, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный инфаркт миокарда или инсульт.

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией)

– У взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), имеющим хотя бы один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать антагонисты витамина К (АВК) и имеют низкий риск кровотечений, клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) показан для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, включая инсульт.

У взрослых пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА) среднего или высокого риска или с малым ишемическим инсультом (ИИ) (в комбинации с АСК)

Клопидогрел в комбинации с АСК показан:

− взрослым пациентам с ТИА среднего или высокого риска (оценка по шкале ABCD2* ≥4) или с малым ИИ (NIHSS** ≤3) в течение 24 часов после события ТИА или ИИ.
* Шкала для оценки риска раннего инсульта после ТИА, базируется на следующих параметрах: возраст, артериальное давление, клинические симптомы, продолжительность ТИА и сахарный диабет.
** Шкала инсульта национального института здоровья.

Противопоказания

− Гиперчувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата;
− Тяжелая печеночная недостаточность;
− Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
− Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо- галактозная мальабсорбция;
− Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»);
− Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью

− при умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения);
− при почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения);
− при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в частности желудочно-кишечных или внутриглазных), и, в особенности, при одновременном применении лекарственных средств, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (таких как АСК и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП));
− у пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также у пациентов, получающих лечение АСК, гепарином, варфарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, НПВП в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а также другими лекарственными средствами, применение которых связано с риском развития кровотечений, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»);
− при одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
− у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»);
− при указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций, см. раздел «Особые указания»);
− при недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при сочетании с АСК, см. раздел «Особые указания»).

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Исследования на животных не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Так как не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека, и вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо.

Период грудного вскармливания

В исследованиях на крысах показано, что клопидогрел и/или его метаболиты выделяются с грудным молоком.
Неизвестно, выделяется ли клопидогрел с грудным молоком человека. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и существует риск развития потенциальных неблагоприятных реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его применения для матери.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Недавно перенесенный инфаркт миокарда, недавно перенесенный инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий

Рекомендуемая доза – 75 мг один раз в сутки.

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

Лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг или 600 мг. Нагрузочную дозу 600 мг можно назначать пациентам в возрасте менее 75 лет, когда планируется проведение чрескожного коронарного вмешательства. Лечение клопидогрелом следует продолжить в дозировке 75 мг 1 раз в сутки совместно с АСК в дозе 75–325 мг. Поскольку более высокие дозы АСК были связаны с более высоким риском кровотечения, рекомендуется, чтобы доза АСК не превышала 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения официально не установлена. Данные клинических исследований подтверждают возможность продолжительности лечения до 12 месяцев; максимальная эффективность терапии наблюдалась через 3 месяца лечения.

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Клопидогрел назначают в дозе 75 мг 1 раз в сутки с или без нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, а также с тромболитическими препаратами или без них. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать не менее четырех недель.

Фибрилляция предсердий

Клопидогрел следует принимать в суточной дозе 75 мг.
В комбинации с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке 75–100 мг ежедневно (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Взрослые пациенты с ТИА среднего или высокого риска или с малым ИИ

Взрослым пациентам с ТИА среднего или высокого риска (оценка по шкале ABCD2* ≥4) или с малым ИИ (NIHSS** ≤3) назначают нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг, после которой назначают клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и АСК (75–100 мг 1 раз в сутки). Терапию клопидогрелом и АСК следует начинать в течение 24 часов после события и продолжать в течение 21 дня, после чего назначают терапию одним антиагрегантным препаратом.

Фармакогенетика (пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19)

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

Пропуск дозы

Если пропущен прием препарата в течение:
• *менее 12 часов* после запланированного времени: пациенты должны принять дозу немедленно, а затем принять следующую дозу в обычное запланированное время;
• *более 12 часов* после запланированного времени: пациенты должны принять следующую дозу в обычное запланированное время и не должны удваивать дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты старше 75 лет

Для получения информации о нагрузочной дозе для пациентов старше 75 лет см. раздел «Особые указания».

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Побочное действие

Данные, полученные в ходе клинических исследований

Безопасность клопидогрела изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе более чем у 12000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг в сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг в сутки. независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные реакций, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A.

Кровотечение является наиболее частой реакцией, о которой сообщалось как в клинических исследованиях, так и при пострегистрационном применении препарата. Чаще всего сообщалось о кровотечениях в течение первого месяца лечения.

В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9,3 %. Частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой: 1,4 % и 1,6 %, соответственно.

В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла 2,0 % и 2,7 % соответственно. Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела по сравнению с приемом АСК была выше (7,3 % против 6,5 %, соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,6 % или 0,4 %, соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки, носовое кровотечение. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом, конъюнктивальных).

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

В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел+АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+АСК, наблюдалось увеличение частоты развития больших кровотечений (3,7 % по сравнению с 2,7 %), и малых кровотечений (5,1 % по сравнению с 2,4 %). В основном, источниками больших кровотечений являлись желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и места пункции артерий.

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

Частота возникновения не угрожающих жизни больших кровотечений была достоверно выше у пациентов, принимавших клопидогрел+АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+АСК (1,6 % и 1 %, соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0,1 % при обоих видах терапии).

Частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+АСК зависела от дозы АСК, как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо+АСК.

У пациентов, прекративших терапию клопидогрелом+АСК более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства. У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6 % (в группе клопидогрел+АСК) и 6,3 % (в группе плацебо+АСК).

В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений в обеих группах (клопидогрел+АСК и плацебо+АСК) была сопоставимой в обеих группах лечения (1,3 % против 1,1 % в группе клопидогрел+АСК и группе плацебо+АСК, соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.

Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при лечении клопидогрел+АСК и плацебо+АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.

В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0,6 % в группе клопидогрел+АСК и 0,5 % в группе плацебо+АСК).

В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+АСК была выше, чем в группе плацебо+АСК (6,7 % против 4,3 %, соответственно). Большие кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3 % против 3,5 %), главным образом, из желудочно-кишечного тракта (3,5 % против 1,8 %). В группе клопидогрел+АСК внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо+АСК (1,4 % против 0,8 %, соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1,1 % против 0,7 %) и геморрагического инсульта (0,8 % против 0,6 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые возникли во время клинических исследований или о которых сообщалось спонтанно, представлены в таблице ниже. Их частота определяется с использованием следующих условных обозначений: 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 (невозможно оценить по имеющимся данным). В каждом системно-органном классе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко Частота неизвестна*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения Лейкопения Эозинофилия	Нейтропения, включая тяжелую нейтропению	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Апластическая анемия Панцитопения Агранулоцитоз Тяжелая тромбоцитопения Приобретенная гемофилия А Гранулоцитопения Анемия
Нарушения со стороны сердца				Синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел*
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактоидные реакции Сывороточная болезнь Перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел)* (см. раздел 4.4) Аутоиммунный инсулиновый синдром (может приводить к серьезной гипогликемии, особенно у пациентов с HLA DRA4 серотипом)*
Психические нарушения				Спутанность сознания Галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы		Внутричерепные кровоизлияния (в некоторых случаях с летальным исходом) Головная боль Головокружение Парестезия		Нарушение вкусового восприятия Агевзия
Нарушения со стороны органа зрения		Глазные кровоизлияния (конъюнктивальные, в ткани и сетчатку глаза)		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Вертиго	
Нарушения со стороны сосудов	Гематома			Случаи серьезных кровотечений Кровотечения из послеоперационных ран Васкулит Артериальная гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение			Кровотечения из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение) Бронхоспазм Интерстициальная пневмония Эозинофильная пневмония
Желудочно-кишечные нарушения	Желудочно-кишечные кровотечения Диарея Боль в животе Диспепсия	Язва желудка Язва двенадцатиперстной кишки Гастрит Тошнота Рвота Запор Метеоризм	Забрюшинные кровотечения	Желудочно-кишечные и забрюшинные кровотечения с летальным исходом Панкреатит Колит (включая язвенный или лимфоцитарный колит) Стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Острая печеночная недостаточность Гепатит (не инфекционный) Отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кровоподтеки	Кожная сыпь Кожный зуд Кожное кровоизлияния (пурпура)		Буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)) Ангионевротический отек Синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) Эритематозная сыпь Эксфолиативная сыпь Крапивница Экзема Плоский лишай
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Гинекомастия	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				Скелетно-мышечные кровотечения (гемартроз) Артрит Артралгия Миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Гематурия		Гломерулонефрит Повышение концентрации креатинина в крови
Общие нарушения и реакции в месте введения	Кровотечения в месте инъекции			Лихорадка
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение времени кровотечения Снижение числа нейтрофилов Снижение количества тромбоцитов		

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

В исследовании CAPRIE, тяжелая нейтропения (<0,45×10⁹/л) наблюдались у 4 пациентов (0,04 %), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02 %), принимавших АСК.

У двух из 9599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приеме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении.

Апластическая анемия

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.

Тромбоцитопения

Частота возникновения тяжелой тромбоцитопении (<80×10⁹/л) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел и 0,1 % у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов ≤30×10⁹/л.

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

Передозировка

Симптомы

Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение

При появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, применение которых связано с риском развития кровотечения

Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Лечение следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

Пероральные антикоагулянты (например, варфарин)

Одновременное применение клопидогрела и пероральных антикоагулянтов не рекомендуется, так как данная комбинация может усилить кровотечение (см. раздел «Особые указания»). Хотя прием клопидогрела 75 мг в сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме варфарина и клопидогрела.

Блокаторы гликопротеина IIb/IIIa

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

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

АСК не изменяет ингибирующее действие клопидогрела на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген- индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием АСК по 500 мг 2 раза в день в течение одних суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. При одновременном приеме клопидогрела и АСК следует соблюдать осторожность, так как между ними возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения (см. раздел «Особые указания»). Тем не менее, в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК (75-325 мг 1 раз в сутки) до одного года.

Гепарин

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантное действие клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений. При одновременном применении следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Тромболитики

Безопасность одновременного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепарина была изучена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК (см. раздел «Побочное действие»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

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

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Так как СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, то при одновременном применении следует соблюдать осторожность.

Индукторы изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность этого изофермента, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела.

Рифампицин, являясь мощным индуктором изофермента CYP2C19, при одновременном применении с клопидогрелом, приводит как к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела, так и к ингибированию тромбоцитов, что может повышать риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, применение лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, может привести к уменьшению образования активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19. Мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы

Одновременный прием клопидогрела с омепразолом в дозе 80 мг (одновременно или с перерывом в 12 ч между приемами двух препаратов) снижает экспозицию активного метаболита клопидогрела на 45 % при приеме нагрузочной дозы и на 40 % при приеме поддерживающей дозы. Снижение было связано с уменьшением ингибирования агрегации тромбоцитов на 39 % при приеме нагрузочной дозы и на 21 % при приеме поддерживающей дозы. Предполагается, что эзомепразол взаимодействует с клопидогрелом аналогичным образом.

Данные наблюдений и клинических исследований о клинических последствиях этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий противоречивы. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременный прием клопидогрела с омепразолом или эзомепразолом.

Менее выраженное снижение экспозиции метаболита наблюдалось при приеме препарата с пантопразолом или лансопразолом.

При одновременном приеме пантопразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки концентрация активного метаболита клопидогрела снижалась на 20 % при приеме нагрузочной дозы и на 14 % при приеме поддерживающей дозы. Это сопровождалось снижением среднего уровня ингибирования агрегации тромбоцитов на 15 % и 11 % соответственно. Полученные результаты указывают на возможность совместного применения клопидогрела и пантопразола.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:

- при одновременном применении *клопидогрела с атенололом и/или нифедипином* клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение *фенобарбитала и эстрогенов* не оказывало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели *дигоксина и теофиллина* не изменялись при их одновременном применении с клопидогрелом;
- доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы *H_2-гистаминовых рецепторов или антациды*, препятствуют антитромбоцитарной активности клопидогрела, нет; антацидные средства не снижают абсорбцию клопидогрела;
- *фенитоин и толбутамид* можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 цитохрома P450;
- *ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы гликопротеина IIb/IIIa*: в клинических исследованиях клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8

Показано, что клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций (см. раздел «С осторожностью»).

Опиоидные агонисты

Как и в случае других пероральных ингибиторов P2Y12, одновременное применение опиоидных агонистов может задерживать и уменьшать абсорбцию клопидогрела, вероятно, из-за замедленного опорожнения желудка. Клиническое значение данного взаимодействия неизвестно. Следует рассмотреть возможность назначения парентерального антиагрегантного препарата у пациентов с острым коронарным синдромом, требующих одновременного применения морфина или других опиоидных агонистов.

Розувастатин

Было показано, что клопидогрел увеличивает экспозицию розувастатина в 2 раза (AUC) и в 1,3 раза (C_{max}) после приема клопидогрела в дозе 300 мг и в 1,4 раза (AUC) без влияния на показатель C_{max} после повторного приема клопидогрела в дозе 75 мг.

Особые указания

Кровотечения и гематологические нарушения

В связи с риском развития кровотечения и нежелательных явлений со стороны крови (см. раздел «Побочное действие») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел, как и другие антитромбоцитарные средства, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих АСК, НПВП (в том числе ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, блокаторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и мощные индукторы изофермента CYP2C19. В связи с повышенным риском кровотечения тройная антитромбоцитарная терапия (клопидогрел+АСК+дипиридамол), применяемая для вторичной профилактики инсульта, не рекомендуется пациентам с острым некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА.

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе, и скрытого. Не рекомендуется одновременный прием клопидогрела с пероральными антикоагулянтами, поскольку это может увеличить интенсивность кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения, поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и варфарина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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

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

Пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в возрасте старше 75 лет не рекомендуется назначать нагрузочные дозы клопидогрела 600 мг из-за недостатка данных о действии клопидогрела и из-за повышения риска развития кровотечения у этой группы пациентов.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

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

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистами по этому заболеванию и прекратить прием клопидогрела.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

Начало терапии

• У пациентов с острым малым ИИ или с ТИА среднего или высокого риска двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел и АСК) должна начаться не позднее чем через 24 часа после появления симптомов события.

• Данные о соотношении пользы и риска краткосрочной двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым малым ИИ или с ТИА среднего или высокого риска с внутричерепным кровоизлиянием (нетравматическим) в анамнезе отсутствуют.

• Монотерапия клопидогрелом у пациентов с ИИ, не являющимся малым, должна начаться через 7 дней после начала события.

Пациенты с ИИ, не являющимся малым (NIHSS >4)

Ввиду отсутствия данных не рекомендуется назначать двойную антиагрегантную терапию.

Пациенты, недавно перенесшие малый ИИ или ТИА среднего или высокого риска, которым показано или которым запланировано вмешательство

Данные в поддержку применения двойной антиагрегантной терапии у пациентов, которым показана каротидная эндартерэктомия или внутрисосудистая тромбэктомия, или у пациентов, которым запланированы тромболизис или антикоагулянтная терапия, отсутствуют. В указанных ситуациях не рекомендуется назначать двойную антиагрегантную терапию.

Функциональная активность изофермента CYP2C19

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19.

Ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность изофермента CYP2C19, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела и повышать риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел.

Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, которые могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Следует рассмотреть вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью CYP2C19 (см. раздел «Фармакологические свойства» подраздел «Фармакогенетика», раздел «Способ применения и дозы»).

Перекрестные аллергические и/или гематологические реакции между тиенопиридинами

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

Почечная недостаточность

Опыт применения клопидогрела у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ограничен. Поэтому следует с осторожностью применять клопидогрел у этой группы пациентов.

Печеночная недостаточность

Имеется ограниченный опыт применения клопидогрела у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, которые могут быть предрасположены к развитию геморрагического диатеза. Поэтому следует с осторожностью применять клопидогрел у данной группы пациентов.

Вспомогательные вещества

Препарат Клопидогрел Канон содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Препарат Клопидогрел Канон содержит касторовое масло гидрогенизированное, которое может вызвать расстройство желудка и диарею.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Клопидогрел не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.

По 7, 10, 15 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 1, 3, 5, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, или по 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в упаковке производителя. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация,

ЗАО «Канонфарма продакшн»,

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105. Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Адрес электронной почты: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону. 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

Российская Федерация, ЗАО «Канонфарма продакшн»

Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Выпускающий контроль качества:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Тел.: +7 (495) 797-99-54. www.canonpharma.ru