



ИНСТРУКЦИЯ
(информация для пациентов)
по медицинскому применению лекарственного средства
КЛОПИДОГРЕЛ – ЛФ

- *Перед использованием лекарственного средства Вы должны проконсультироваться с врачом.*
- *Внимательно прочитайте весь листок-вкладыш перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства, так как он содержит важную для Вас информацию.*
- *Для достижения оптимальных результатов лекарственное средство следует использовать, строго выполняя все рекомендации, изложенные в инструкции (листочке-вкладыше).*
- *Сохраните этот листок-вкладыш. Возможно, Вам понадобится прочесть его снова.*
- *Если у вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Обратитесь к врачу, если Ваше состояние ухудшилось или улучшение не наступило после проведенного лечения.*
- *Это лекарственное средство прописано только Вам. Не передавайте его другим. Это может нанести им вред, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.*

Торговое название: Клопидогрел - ЛФ

Международное непатентованное название: Clopidogrel

Описание

Твердые желатиновые капсулы цилиндрической формы с полусферическими концами с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета.

Состав

Каждая капсула содержит:

Активное вещество:

клопидогрель – 75,0 мг (в виде клопидогреля гидросульфата – 97,875 мг).

Вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, тальк, касторовое масло гидрогенизированное, маннит.

Состав твердой желатиновой капсулы:

понсо 4R (E 124), солнечный закат желтый (E 110), хинолиновый желтый (E 104), патентованный голубой V (E 131), титана диоксид (E 171), желатин.

Форма выпуска: капсулы.

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, кроме гепарина. Клопидогрель.

Код АТХ: B01AC04.

Показания к применению

Предотвращение атеротромботических осложнений

▪ У взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.

▪ У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:

- без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);

- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)

▪ У пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Способ применения и дозы

Применение данного лекарственного средства возможно только после консультации с врачом!

Дозировка

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Обычная суточная доза клопидогреля - 75 мг один раз в сутки.

У пациентов, страдающих острым коронарным синдромом

– Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение клопидогрелем должно быть начато однократной нагрузочной дозой 300 мг, а затем продолжено дозой 75 мг один раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75 - 325 мг в сутки). Так как более высокие дозы ацетилсалициловой кислоты сопряжены с повышенным риском кровотечения, не рекомендуется превышать дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Данные клинических исследований подтверждают применение схемы в течение до 12 месяцев, а максимальная польза наблюдается после 3 месяцев (см. раздел *Фармакодинамика*).

– Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: клопидогрель может применяться в форме однократной суточной дозы 75 мг, с началом лечения нагрузочной дозой 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой с другими тромболитиками или без них. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелем следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно скорее после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, четырех недель. Польза от комбинации клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой по истечении четырех недель в данном контексте не изучалась (см. раздел *Фармакодинамика*).

Мерцательная аритмия

Следует назначить клопидогрель в виде однократной суточной дозы 75 мг. Назначить АСК (75 - 100 мг/сут) и продолжить прием в сочетании с клопидогрелем (см. раздел *Фармакодинамика*).

В случае если пропущен прием дозы

– Менее чем 12 часов после обычного времени приема: пациенты должны принять дозу незамедлительно, следующую дозу следует принять в запланированное время.

– Более 12 часов после обычного времени приема: пациенту следует принять следующую дозу в запланированное время, не удваивая ее.

Детский возраст до 18 лет

Безопасность и эффективность применения клопидогреля в педиатрической популяции не установлены.

Пациенты с нарушениями функции почек

Опыт лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничен (см. *Меры предосторожности*).

Пациенты с нарушениями функции печени

Опыт лечения пациентов с заболеванием печени средней степени тяжести, у которых возможен геморрагический диатез, ограничен (см. *Меры предосторожности*).

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь один раз в сутки независимо от приема пищи. Если Вы забыли принять Клопидогрел-ЛФ, примите таблетку как можно скорее, пока не приблизилось время очередного приема. Если подошло время для приема следующей дозы лекарства, не принимайте пропущенную дозу. Нельзя удваивать дозировку лекарственного средства для компенсации пропущенной! Далее препарат применяется согласно рекомендованному режиму дозирования. Если у Вас возникли сомнения или вопросы, обратитесь к своему лечащему врачу.

Побочное действие

Безопасность клопидогреля была исследована более чем у 44000 больных, в том числе более чем у 12000 больных, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогреля в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сутки, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности больных. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A. Кроме опыта развития нежелательных реакций в клинических исследованиях имелись спонтанные сообщения о возникновении нежелательных реакций.

В клинических исследованиях и при применении препарата после его выхода на рынок наиболее часто сообщалось о развитии кровотечений, главным образом, в течение первого месяца применения препарата.

В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у больных, получавших или клопидогрель или ацетилсалициловую кислоту, составила 9,3 %. Частота тяжёлых кровотечений при применении клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты была одинаковой.

В клиническом исследовании CURE у больных, прекративших приём препарата более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития крупных кровотечений в течение 7 дней после вмешательства. У больных, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6 % (клопидогрель+ацетилсалициловая кислота) и 6,3 % (плацебо+ацетилсалициловая кислота).

В клиническом исследовании CLARITY наблюдалось общее повышение частоты кровотечений в группе клопидогрель+ацетилсалициловая кислота по сравнению с группой плацебо+ацетилсалициловая кислота. Частота крупных кровотечений была в обеих группах одинаковой. Она была одинаковой в подгруппах пациентов, выделенных по исходным характеристикам и по виду фибринолитической или гепариновой терапии. В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных крупных кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой в обеих группах (группа клопидогрель+ацетилсалициловая кислота и группа плацебо+ацетилсалициловая кислота).

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

Частота нежелательных реакций, которые наблюдались или во время проведения клинических исследований, или были получены из спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций определяется следующим образом: часто (>1/100 - <1/10); нечасто (>1/1000 - <1/100); редко (>1/10000 - <1/1000), очень редко (<1/10000). В каждом системно-органном классе нежелательные реакции представлены в порядке убывания их тяжести.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия.

Редко: нейтропения, включая тяжелую нейтропению.

Очень редко, частота неизвестна: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. раздел *Меры предосторожности*), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия, панцитопения, анемия, тяжелая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко, частота неизвестна: анафилактикоидные реакции, сывороточная болезнь, перекрестно-реактивная гиперчувствительность на тиенопиридины (например, тиклопидин, прасугрел) (см. раздел *Меры предосторожности*), аутоиммунный инсулиновый синдром, который может привести к тяжелой гипогликемии, особенно у пациентов с HLA DRA4 подтипом (чаще встречается среди японцев).

Нарушения со стороны сердца

Очень редко, частота неизвестна: Синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрель.

Нарушения психики

Очень редко, частота неизвестна: галлюцинации, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: внутричерепное кровотечение (сообщалось о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение.

Редко: нарушения равновесия.

Очень редко, частота неизвестна: нарушения или утрата вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: кровоизлияние в глаз (конъюнктивальное, окулярное, ретиальное).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редко: головокружение (вертиго).

Нарушения со стороны сосудов

Часто: гематома.

Очень редко, частота неизвестна: тяжелое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: носовое кровотечение.

Очень редко, частота неизвестна: кровотечение из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозильная пневмония.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боли в животе, диспепсия.

Нечасто: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм.

Редко: ретроперитонеальное кровоизлияние.

Очень редко, частота неизвестна: желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом, панкреатит, колит (в том числе язвенный или лимфоцитарный колит), стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко, частота неизвестна: острая печёночная недостаточность, гепатит, патологические результаты показателей функциональных тестов печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: подкожное кровоизлияние (кровоподтеки).

Нечасто: сыпь, зуд, кожное кровотечение (пурпура).

Очень редко, частота неизвестна: буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез), ангионевротический отек, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией, и системными проявлениями (DRESS-синдром), эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень редко: скелетно-мышечное кровотечение (гемартроз), артралгия, артрит, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: гематурия.

Очень редко, частота неизвестна: гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови, гломерулопатия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: кровотечение в месте инъекций.

Очень редко, частота неизвестна: повышенная температура.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Редко: гинекомастия.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: увеличение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов.

При появлении побочных эффектов сообщите об этом лечащему врачу. Это касается всех возможных побочных эффектов, в том числе не описанных в данном листке-вкладыше.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к клопидогрелю или любому из вспомогательных веществ препарата;
- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- Беременность и период кормления грудью (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»);
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью:

- При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения);
- При почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения);

- При травмах, хирургических вмешательствах (см. раздел «Меры предосторожности»);
- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных);
- При одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе, и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2);
- При одновременном назначении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa;
- У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (так как у них при применении клопидогреля в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогреля и слабее выражено его антиагрегантное действие) при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогреля при остром коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19.

Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

Применение при беременности и в период лактации

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

Кормление грудью в случае лечения клопидогрелем следует прекратить, так как в исследованиях на крысах было показано, что клопидогрель и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрель в грудное молоко человека - неизвестно.

Меры предосторожности

Кровотечения и гематологические побочные эффекты

В случае появления в ходе лечения клинических симптомов, указывающих на риск кровотечения и гематологических побочных эффектов необходимо немедленно сделать анализ крови и/или другое соответствующее исследование (см. *Побочные эффекты*).

Как и другие антитромбоцитарные препараты, клопидогрель следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, связанному с травмой, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также в случае комбинирования клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, нестероидными противовоспалительными препаратами, в том числе ингибиторами ЦОГ-2, гепарином, или ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa или с другими лекарственными препаратами, применение которых повышает риск кровотечения, например с пентоксифиллином. (см. *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*). Необходимо тщательно контролировать пациентов на присутствие признаков кровотечения, включая скрытые кровотечения, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных

сердечных процедур или хирургического вмешательства. Совместное применение клопидогреля с оральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усиливать интенсивность кровотечений (см. *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты также должны информировать лечащего врача и стоматолога о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства или если врач назначает новое для пациента лекарственное средство. Клопидогрель удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с риском кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных). У пациентов, принимающих клопидогрель, следует с осторожностью использовать лекарственные средства, способные вызывать заболевания желудочно-кишечного тракта (такие как ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные средства).

Пациентов следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения клопидогреля (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного (с точки зрения места и/или продолжительности) кровотечения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Очень редко, после применения клопидогреля, иногда непродолжительного, отмечались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Они характеризуются тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопряженными с неврологическими нарушениями, дисфункцией почек или гипертермией. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного вмешательства, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогреля. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ), сопровождающимся или не сопровождающимся развитием кровотечения, следует принимать во внимание возможность развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться соответствующими специалистами, прием клопидогреля следует прекратить.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

В связи с отсутствием данных, клопидогрель не рекомендуется принимать в течение первых 7 дней после острого ишемического инсульта.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: У пациентов со сниженной метаболической активностью CYP2C19 клопидогрель в рекомендуемых дозах образует меньше активного метаболита клопидогреля и обладает меньшим антиагрегантным эффектом. Существуют тесты для идентификации генотипа CYP2C19 у пациента.

Поскольку клопидогрель метаболизируется до активного метаболита отчасти с помощью CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, подавляющих активность этого фермента, приведет к снижению лекарственных концентраций активного метаболита клопидогреля. Клиническая значимость этого взаимодействия не определена. В качестве меры предосторожности следует отказаться от одновременного применения сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*, *Фармакокинетика*).

Субстраты CYP2C8

Требуется соблюдать осторожность у пациентов, получающих одновременно клопидогрель и CYP2C8 субстраты (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Перекрестно-реактивная гиперчувствительность

Пациентов следует опрашивать на предмет аллергии к тиенопиридинам (таким как клопидогрель, тиклопидин, празугрел) в анамнезе, так как сообщалось о наличии перекрестно-реактивной гиперчувствительности между тиенопиридинами (см. *Побочное действие*). Тиенопиридины могут вызывать аллергические реакции от легкой до тяжелой степени тяжести (такие как сыпь, отек Квинке), или гематологические реакции (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. Пациенты с гиперчувствительностью к тиенопиридинам в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелю во время терапии.

Нарушения функции почек

Ограничен терапевтический опыт по применению клопидогреля у пациентов с нарушенной функцией почек. Поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. *Дозировка и способ применения*).

Нарушения функции печени

Клопидогрель следует назначать с осторожностью пациентам с умеренными нарушениями функции печени, у которых возможно возникновение геморрагического диатеза, поскольку опыт применения препарата у таких пациентов ограничен (см. *Дозировка и способ применения*).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит гидрогенизированное касторовое масло, которое может вызывать расстройство желудка и диарею.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Клопидогрель не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или другими видами транспорта и пользоваться механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Если в настоящее время или в недавнем прошлом Вы принимали другие лекарственные средства, сообщите об этом врачу.

Лекарственные препараты, связанные с риском кровотечения

Существует повышенный риск развития кровотечений из-за потенциального аддитивного эффекта. Одновременное применение лекарственных средств, связанных с риском кровотечения следует проводить с осторожностью (см. раздел «Меры предосторожности»).

Пероральные антикоагулянты

Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендовано, так как это может увеличить интенсивность кровотечений (см. *Меры предосторожности*). Несмотря на то, что прием клопидогреля в дозах 75 мг/сут не изменял фармакокинетику S-варфарина или МНО у пациентов, получавших долгосрочную терапию варфарином, одновременный прием клопидогреля и варфарина повышает риск кровотечения ввиду независимых эффектов на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

Клопидогрель следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (см. *Меры предосторожности*).

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибирующего эффекта клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрель потенцирует действие ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном.

Однако, одновременное применение 500 мг ацетилсалициловой кислоты два раза в сутки не вызывало достоверного увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие приема клопидогреля. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой возможно, и оно ведет к повышению риска кровотечения. Поэтому совместное применение этих двух препаратов следует рассматривать с осторожностью (см. *Меры предосторожности*). Однако имеются данные о применении клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты в течение до одного года (см. раздел *Фармакокинетика*).

Гепарин

По данным клинического исследования, проведенного на здоровых лицах, прием клопидогреля не требует коррекции дозы гепарина и не изменяет действия гепарина на свертывание крови. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином возможно, и оно ведет к повышению опасности кровотечения. Поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. *Меры предосторожности*).

Тромболитики

Безопасность совместного применения клопидогреля, специфических фибринных или нефибринных тромболитиков и гепарина была исследована у пациентов с недавним инфарктом миокарда. Частота клинически значимого кровотечения была аналогична той, что наблюдалась в случае совместного применения тромболитиков и гепарина с АСК (см. *Побочные эффекты*).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

В клиническом исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, совместное применение клопидогреля и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако, из-за отсутствия исследований по взаимодействию препарата с другими противовоспалительными нестероидными препаратами, в настоящее время неясно, существует ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при применении всех таких препаратов. Таким образом, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем требует осторожности (см. *Меры предосторожности*).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Поскольку СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и могут увеличивать риск кровотечения, назначение СИОЗС с клопидогрелем требует осторожности.

Другие формы комбинированной терапии

Поскольку клопидогрель метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, подавляющих активность этого фермента, приведет к снижению лекарственных концентраций активного метаболита. Клиническая значимость этого взаимодействия точно не установлена. В качестве меры предосторожности следует отказаться от одновременного применения сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. разделы *Меры предосторожности* и *Фармакокинетика*). К лекарственным препаратам, угнетающим активность CYP2C19, относятся, например, омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, цiproфлоксацин, циметидин, карбамазепин, эфавиренз, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП): Совместное применение клопидогреля (300 мг и затем доза в 75 мг / день) с омепразолом в дозе 80 мг (одновременно или с перерывом в 12 часов между приемами) снижает экспозицию активного метаболита клопидогреля на 45 % (при приеме нагрузочной дозы - 1-й день) и 40 % (при приеме поддерживающей дозы - 5-й день). При совместном использовании клопидогреля и омепразола среднее подавление агрегации тромбоцитов было снижено на 39 % (24 часа) и 21% (на 5-й день).

Ожидается, что эзомепразол показывает схожие результаты при взаимодействии с клопидогрелем.

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, следует избегать одновременного применения омепразола и эзомепразола с клопидогрелем.

Менее выраженное понижение действия метаболита наблюдается при применении совместно с пантопразолом и лансопрозолом.

При совместном приеме клопидогреля (300 мг и затем доза в 75 мг / день) и пантопразола в дозе 80 мг количество активного метаболита клопидогреля было снижено на 20 % (при приеме нагрузочной дозы - 1-й день) и 14 % (при приеме поддерживающей дозы - 5-й день). Средний уровень ингибирования агрегации тромбоцитов был снижен на 15 % (при приеме нагрузочной дозы) и 11 % (при приеме поддерживающей дозы). Полученные результаты указывают на возможность совместного использования клопидогреля и пантопразола.

Доказательства того, что другие лекарственные препараты, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы H₂ (за исключением циметидина, который является ингибитором CYP2C19) или антациды, влияют на антитромбоцитарное действие клопидогреля, отсутствуют.

Другие препараты

Ряд клинических исследований был проведен с клопидогрелем и другими препаратами для изучения потенциальных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. Не было обнаружено клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогреля совместно с ателололом и нифедипином, или с обоими препаратами. Кроме того, фармакодинамическое действие клопидогреля осталось практически неизменным при одновременном применении с фенobarбиталом или эстрогенами.

Фармакокинетические свойства дигоксина или теофиллина не изменяются при совместном применении с клопидогрелем. Антацидные средства не изменяли показатели абсорбции клопидогреля.

По данным исследования CAPRIE фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются при участии CYP2C9, можно применять одновременно с клопидогрелем.

Субстрат CYP2C8

Показано, что клопидогрель увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования in-vitro показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогреля. В связи с риском увеличения плазменных концентраций следует соблюдать осторожность при одновременном назначении клопидогреля и лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел) (см. раздел *Меры предосторожности*).

За исключением информации о специфических лекарственных взаимодействиях, приведенной выше, исследования по изучению взаимодействия клопидогреля с лекарственными средствами, которые обычно назначают пациентам с атеротромбозом, не проводились. Однако, пациенты, участвовавшие в клинических исследованиях клопидогреля, получали одновременно с ним различные препараты, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, препараты, снижающие уровень холестерина в крови, коронарные вазодилататоры, противодиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства, антагонисты GPIIb/IIIa, без признаков клинических значимых нежелательных взаимодействий.

