

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Плавикс®

Регистрационный номер: П №015542/01.

Торговое название препарата: Плавикс®.

Международное непатентованное название: клопидогрел.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В 1 таблетке содержится:

действующее вещество: клопидогрела гидросульфат в форме П – 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел – 75,0 мг);

вспомогательные вещества: маннитол, макрогол-6000, целлюлоза микрокристаллическая (с низким содержанием воды, 90 мкм), гипролоза низкозамещенная, касторовое масло гидрогенизированное, опадрай розовый*, воск карнаубский.

* – опадрай розовый содержит лактозы моногидрат, гипромеллозу, титана диоксид (Е 171), триацетин, краситель железа оксид красный (Е 172).

Описание

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «75» на одной стороне и «I I 7 I» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Клопидогрел представляет из себя пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание 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 (примерно 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 ферментов системы P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом, или могут

ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное подавление тромбоцитов.

Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности, при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем 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.

В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов наблюдалось у женщин, но не было различий по удлинению времени кровотечения. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических событий), частота клинических исходов, других побочных действий и аномальных клинико-лабораторных параметров была одинаковой как у мужчин, так и у женщин.

Фармакокинетика

Всасывание

При курсовом приеме внутрь, в дозе 75 мг в сутки, клопидогрел быстро всасывается.

Средние пиковые концентрации неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 минут после приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела с мочой его абсорбция составляет примерно 50%.

Распределение

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

Метаболизм

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый - через эстеразы и последующий гидролиз с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), а второй путь – через систему цитохрома P450. Вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. *In vitro* этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов P450, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, агрегацию тромбоцитов.

Выведение

В течение 120 часов после приёма внутрь человеком ¹⁴C-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется с мочой и приблизительно 46% радиоактивности - с каловыми массами. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг период полувыведения клопидогрела составляет примерно 6 часов. После однократного приема и приема повторных доз период полувыведения основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 часов.

Фармакогенетика

Несколько полиморфных ферментов системы P450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита - 2-оксиклопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 отвечает за нормально функционирующий метаболизм, тогда как аллели гена изофермента CYP2C19*2 и изофермента CYP2C19*3 ответственны за сниженный метаболизм. Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% среди представителей европеоидной расы и в 99% среди представителей монголоидной расы. Другие аллели, связанные со сниженным метаболизмом, представлены изоферментами CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции. Опубликованные данные по частоте встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19 представлены в таблице.

Частота встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19

	Частота %		
	Европеоиды (n=1356)	Негроиды (n=966)	Монголоиды (n=573)
Интенсивный метаболизм изофермента CYP2C19*1/*1	74	66	38
Промежуточный метаболизм изофермента CYP2C19*1/*2 или *1/*3	26	29	50
Сниженный метаболизм изофермента CYP2C19*2/*2 или *2/*3 или *3/*3	2	4	14

Влияние генотипа изофермента CYP2C19 на фармакокинетику активного метаболита клопидогрела была исследована у 227 человек в 7 опубликованных исследованиях. У лиц со сниженным метаболизмом изофермента CYP2C19 наблюдалось уменьшение максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) активного метаболита на 30-50% после приема нагрузочной дозы в 300 мг или 600 мг и последующей поддерживающей дозы в 75 мг. Сниженная активность

метаболита клопидогрела может привести к меньшей степени ингибирования тромбоцита, или к их повышенной реактивности. В настоящий момент ослабленный антитромбоцитарный ответ на прием клопидогрела был описан для лиц с промежуточным и сниженным метаболизмом в 21 исследовании на 4520 субъектах. Относительная разница в антитромбоцитарном ответе между группами с разным генотипом отличалась по исследованиям из-за использования различных методов оценки ответа, но была больше 30%.

Связь между генотипом изофермента CYP2C19 и исходом терапии клопидогрелом была оценена в двух пострегистрационных клинических исследованиях (исследование CLARITY-TIMI 28 (n=465) и TRITON-TIMI 38 (n=1477) и 5 когортных исследований (n=6489). В CLARITY-TIMI 28 и в одном из когортных исследований (Trenk, n=765) частота сердечно-сосудистых событий существенно не различалась в зависимости от генотипа. В TRITON-TIMI 38 и трех когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti, n=3516) пациенты с промежуточным и сниженным метаболизмом имели большую частоту сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) или тромбирование стента по сравнению с пациентами с хорошим метаболизмом. В пятом когортном исследовании (Simon, n=2208) увеличение частоты сердечно-сосудистых событий наблюдали только у пациентов со сниженным метаболизмом.

Фармакогенетическое тестирование позволяет определить генотип с вариабельностью активности изофермента CYP2C19.

Возможны также генетические варианты других ферментов системы P450 с эффектами на способность образования активных метаболитов клопидогрела.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

Лица пожилого возраста

У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекции дозы для лиц пожилого возраста.

Лица детского возраста

Данные отсутствуют.

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

После ежедневного, в течение 10 дней приёма клопидогрела в суточной дозе 75 мг у больных с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Этническая принадлежность

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм, отлична у представителей различных этнических групп. Имеются очень небольшие литературные данные среди представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 на клинический исход событий.

Показания к применению

- Профилактика атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.
- Предотвращение атеротромботических событий (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) у 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;
 - с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболиза.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.
- Редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность и период лактации (см. «Беременность и лактация»).
- 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);
- почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения);
- травмах, хирургических вмешательствах (см «Особые указания»);
- заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных);
- одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе, и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2);
- одновременном назначении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa;
- у пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 (имеются литературные данные, указывающие на то, что пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 подвергаются меньшей системной экспозиции активным метаболитом клопидогрела и имеют менее выраженное антиагрегантное действие препарата, кроме этого, у них может наблюдаться большая частота сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальной функцией изофермента CYP2C19).

Беременность и лактация

В качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела 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 клопидогрелом следует прекратить, так как в исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека - неизвестно.

Способ применения и дозы

Взрослые и лица пожилого возраста

Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий

Препарат принимается по 75 мг один раз в сутки.

У больных с инфарктом миокарда (ИМ) лечение можно начинать с первых дней до 35 дня ИМ, а у больных с ишемическим инсультом (ИИ) – в сроки от 7 дней до 6 месяцев после ИИ.

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

Лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг один раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз ацетилсалициловой кислоты связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. Максимальный благоприятный эффект наблюдается к третьему месяцу лечения. Курс лечения до 1 года.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST)

Клопидогрел назначается однократно в дозе 75 мг один раз в день с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и тромболитиками (или без тромболитиков). Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов, и продолжают в течение, по крайней мере, четырех недель. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

Пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19

Ослабление метаболизма с помощью изофермента CYP2C19 может приводить к уменьшению эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования для пациентов с ослабленным метаболизмом с помощью изофермента CYP2C19 еще пока не установлен.

Побочное действие

Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований

Безопасность клопидогрела была исследована более чем у 42000 больных, в том числе, более чем у 9000 больных, получавших лечение в течение года или более. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в

четырёх больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT. Переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в испытании CAPRIE соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сутки. Общая переносимость клопидогрела была подобна переносимости ацетилсалициловой кислоты, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности больных.

Кровотечения

- В клиническом исследовании CAPRIE

Общая частота всех кровотечений у больных, получавших или клопидогрел или ацетилсалициловую кислоту, составила 9,3%. Частота тяжёлых кровотечений при применении клопидогрела составляла 1,4%, а при применении ацетилсалициловой кислоты - 1,6%.

У больных, получавших клопидогрел, и у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту, желудочно-кишечные кровотечения встречались соответственно в 2,0% и 2,7% случаев, а госпитализация потребовалась в 0,7% и 1,1% случаев.

Частота других кровотечений была выше у больных, получавших клопидогрел, чем у пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту (7,3% против 6,5%, соответственно). Однако частота тяжёлых кровотечений в обеих группах была одинаковой (0,6% против 0,4%). Наиболее часто в обеих группах наблюдали пурпуру/кровоподтеки и носовые кровотечения. Реже встречались гематомы, гематурия и глазные кровоизлияния (в основном, конъюнктивные).

Частота внутричерепных кровоизлияний составила 0,4% у больных, получавших клопидогрел, и 0,5% - у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту.

- В клиническом исследовании CURE

Применение комбинации клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой в сравнении с применением комбинации плацебо с ацетилсалициловой кислотой не приводило к статистически достоверному повышению частоты опасных для жизни кровотечений (2,2% и 1,8%, соответственно) и летальных кровотечений (0,2% и 0,2%, соответственно). Однако, при применении комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота риск крупных, малых и других кровотечений был достоверно выше: не опасные для жизни крупные кровотечения, главным образом, желудочно-кишечные и в месте проколов (1,6% - клопидогрел + ацетилсалициловая кислота против 1,0% - плацебо + ацетилсалициловая кислота) и малые кровотечения (5,1% - клопидогрел + ацетилсалициловая кислота против 2,4% - плацебо + ацетилсалициловая кислота). Частота внутричерепных кровоизлияний в обеих группах составляла 0,1%.

Частота крупных кровотечений при применении комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота зависела от дозы последней (<100 мг - 2,6%; 100-200 мг - 3,5%, > 200 мг - 4,9%), так же, как их частота при применении одной ацетилсалициловой кислоты (<100 мг - 2,0%, 100-200 мг - 2,3%, > 200 мг - 4,0%).

В ходе исследования риск кровотечений (представляющих опасность для жизни, крупных, малых, прочих) снижался как при приеме комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, так и при приеме только одной ацетилсалициловой кислоты, составляя соответственно 9,6% (599/6259) и 6,6% (413/6303) (0-1 месяц лечения), 4,5% (276/6123) и 2,3% (144/6168) (1 - 3 месяц лечения), 3,8% (228/6037) и 1,6% (99/6048) (3 - 6 месяц лечения), 3,2% (162/5005) и 1,5% (74/4972) (6 - 9 месяц лечения), 1,9% (73/3841) и 1,0% (40/3844) (9 - 12 месяц лечения).

У больных, прекративших приём препарата более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев крупных кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4,4% при приеме клопидогрела + ацетилсалициловая кислота против 5,3% при приеме одной ацетилсалициловой кислоты). У больных, остававшихся на антиагрегантной терапии в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6% (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) и 6,3% (одна ацетилсалициловая кислота).

- В клиническом исследовании CLARITY

Наблюдали общее повышение частоты кровотечений в группе клопидогрел + ацетилсалициловая кислота (17,4%) по сравнению с группой плацебо + ацетилсалициловая кислота (12,9%). Частота крупных кровотечений была в обеих группах аналогичной (1,3% и 1,1% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно) и практически не зависела от исходных характеристик пациентов и вида фибринолитической или гепариновой терапии. Частота летальных кровотечений (0,8% и 0,6% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно) и внутримозговых кровоизлияний (0,5% и 0,7% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно) была низкой и достоверно не различалась в обеих группах лечения.

- В клиническом исследовании COMMIT

Общая частота нецеребральных крупных кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и достоверно не различалась в обеих группах (0,6% и 0,5% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно).

Гематологические нарушения

- В клиническом исследовании CAPRIE

Тяжелая нейтропения ($<0,45 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась у 4 больных (0,04%), получавших клопидогрел, и у 2 больных (0,02%), получавших ацетилсалициловую кислоту. У двух из 9599 пациентов, получавших клопидогрел, число нейтрофилов было равно нулю и ни у одного из 9586 пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту, такой степени снижения количества нейтрофилов не отмечалось. В ходе лечения клопидогрелом наблюдался один случай апластической анемии.

Частота тяжелой тромбоцитопении ($<80 \times 10^9/\text{л}$) составляла 0,2% в группе клопидогрела и 0,1% в группе ацетилсалициловой кислоты.

- В клинических исследованиях CURE и CLARITY

Число больных с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах было одинаковым.

Прочие клинически значимые побочные эффекты

Побочные эффекты, наблюдавшиеся в клинических исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT с частотой $\geq 0,1\%$, а также все серьезные побочные эффекты, представлены ниже, в соответствии с классификацией побочных эффектов ВОЗ. Их частота определяется следующим образом: часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); редко ($>1/10000$, $<1/1000$).

Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы

- Нечасто: головная боль, головокружение и парестезия.

- Редко: вертиго.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- Часто: диарея, абдоминальные боли, диспепсия.

- Нечасто: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм.

Нарушения со стороны гемостаза

- Нечасто: удлинение времени кровотечения.

Нарушения со стороны кроветворения

- Нечасто: тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения и эозинофилия.

Нарушения со стороны кожи и ее придатков

- Нечасто: сыпь и зуд.

Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в постмаркетинговом периоде

Кровотечения

Самыми частыми сообщениями о неблагоприятных эффектах были сообщения о развитии кровотечений, которые чаще всего наблюдались в первый месяц лечения. Было зарегистрировано несколько случаев кровотечений с летальным исходом, главным образом, внутричерепных, желудочно-кишечных и ретроперитонеальных. Есть сообщения о тяжёлых случаях кровоизлияний в ткани кожи (пурпура), кровоизлияниях в суставы и мышцы (гемартроз, гематома), глазных кровоизлияниях (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), носовых кровотечениях, кровотечениях из органов дыхания (кровохаркание, лёгочное кровотечение), гематурии и кровотечениях из операционной раны. У больных, принимавших клопидогрел одновременно с ацетилсалициловой кислотой, или одновременно с ацетилсалициловой кислотой и гепарином, отмечались случаи тяжёлых кровотечений (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Другие побочные эффекты

В дополнение к побочным эффектам, выявленным в ходе клинических исследований и перечисленным выше, по результатам спонтанных сообщений были зарегистрированы представленные ниже побочные эффекты, разделенные на группы по системам органов (по классификации MedDRA). В каждой группе побочные эффекты даны с указанием частоты встречаемости (термин «очень редко» соответствует частоте $<1/10000$). В каждой частотной группе побочных эффектов последние представлены в порядке уменьшения их степени тяжести.

Нарушения со стороны кроветворения

- Очень редко: тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура (1:200000 пролеченных больных), тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия (панцитопения), анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

- Очень редко: анафилактикоидные реакции, сывороточная болезнь.

Психические расстройства

- Очень редко: спутанность сознания, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы

- Очень редко: изменения вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны сосудистой системы

- Очень редко: васкулит, гипотензия.

Нарушения со стороны органов дыхания

- Очень редко: бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- Очень редко: панкреатит, колит (в том числе, язвенный или лимфоцитарный колит), стоматит.

Нарушения со стороны гепато-билиарной системы

- Очень редко: острая печёночная недостаточность, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- Очень редко: ангионевротический отек, крапивница, эритематозная сыпь (связанные с клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой).
- Очень редко: буллёзный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), экзема и плоский лишай.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата

- Очень редко: артралгия, артрит, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

- Очень редко: гломерулонефрит.

Общие нарушения

- Очень редко: лихорадка.

Изменения лабораторных показателей

- Очень редко: изменение печёночных проб, увеличение концентрации сывороточного креатинина.

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

Варфарин: одновременный прием вместе с клопидогрелом может увеличить интенсивность кровотечений, поэтому применение этой комбинации не рекомендуется.

Блокаторы Пв/Ша-рецепторов: назначение блокаторов Пв/Ша-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. «Особые указания»).

Ацетилсалициловая кислота: ацетилсалициловая кислота не изменяет эффекта клопидогрела, ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом приём ацетилсалициловой кислоты по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приёмом клопидогрела. Между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года.

Гепарин: по данным клинического испытания, проведенного с участием здоровых лиц, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между Плавиксом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитики: безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или фибринне-специфических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

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 не известно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому назначение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2 в сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (см. «Особые указания»).

Другая комбинированная терапия

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, использование препаратов, ингибирующих эту систему, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Одновременный прием препаратов, ингибирующих систему CYP2C19 (например, омепразол), не рекомендуется.

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

- при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами одновременно клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;
- антацидные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента 2C9 семейства цитохрома P450, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств (фенитоина, толбутамида и некоторых НПВП), которые метаболизируются с помощью изофермента 2C9 семейства цитохрома P450;

- ингибиторы АПФ, мочегонные, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гиполипидемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Особые указания

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.

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

Клопидогрел, так же как и другие антитромбоцитарные препараты, следует применять с осторожностью у больных, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у больных, получающих ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе, ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить интенсивность кровотечений (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), поэтому, за исключением особых редких клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией), совместное применение Плавикса и варфарина не рекомендуется.

Если больному 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 больных с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно, желудочно-кишечных и внутриглазных).

Больные должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) 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 больные должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромбоцитопенической тромбогемолитической пурпуры (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.

В период лечения необходимо контролировать функциональную активность печени. При тяжелых поражениях печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.

Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (так как отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).

Плавикс не следует принимать больным с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы (смотри «Состав»).

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

Плавикс не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или работы с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Список Б.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи.

174 авеню де Франс F-75013 Париж, Франция.

Производитель

Санофи Винтроп Индустрия.

1, рю де ла Вьерж Амбарес э Лаграв F-33565 Карбон Бланк Седекс, Франция.

Претензии потребителей направлять по адресу:

115035, г. Москва, ул. Садовническая, дом 82, стр. 2.

Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.