

«ОДОБРЕНО»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
Главное управление по контролю качества
лекарственных средств и медицинской техники
№ 20 от «8» 10 2014 г.

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата
для медицинского применения
Плавикс®

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 II – 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел – 75,0 мг);

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

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

Описание: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «75» на одной стороне и «I I7I» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Клопидогрел представляет собой 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 изоферментов системы P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.

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.

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

Клиническое исследование ACTIVE-A, показало, 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 ацетилсалициловой кислотой (по сравнению с приемом только одной ацетилсалициловой кислоты) 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 ацетилсалициловой кислотой выявлялась рано и сохранялась до 5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, было в основном за счет большего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, прием клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

Фармакокинетика

Всасывание

При однократном и повторном приеме внутрь, в дозе 75 мг в сутки, клопидогрел быстро всасывается. Средние значения максимальной концентрации (C_{max}) неизменного 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 препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела в мочу 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 в широком диапазоне концентраций*.

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 CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях in vitro,

быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя агрегацию тромбоцитов.

Стах активного метаболита клопидогрела после приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает Стах после 4-х дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. При этом при приеме 300 мг клопидогрела Стах достигается в течение приблизительно 30-60 минут.

Выведение

В течение 120 часов после приёма внутрь человеком ¹⁴C-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется через почки (в мочу) и приблизительно 46% радиоактивности выводится через кишечник с каловыми массами. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг период полувыведения (t_{1/2}) клопидогрела составляет примерно 6 часов. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела (t_{1/2}) его основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 часов.

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 CYP2C19.

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 (85%) и монголоидной расы (99%). Другие аллели, с которыми связывается 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 лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2%, у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%. Для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19 существуют соответствующие тесты.

По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) и по данным мета-анализа шести исследований (335 добровольцев), в которые входили лица 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 по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали схему лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью метаболизма с помощью изофермента CYP2C19, получавших схему лечения 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.

Проведенные до настоящего времени клинические исследования не имели достаточного объема выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у пациентов пожилого возраста, детей, пациентов с заболеваниями почек и печени не изучена.

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).

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 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 травмах, хирургических вмешательствах (см. раздел «Особые указания»).
- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных).
- При одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе, и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), так как они могут вызывать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, увеличивая предрасположенность к развитию кровотечений.
- При одновременном применении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина P_b/P_{3a}.

- У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (так как у них 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 сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19).
- При указаниях в анамнезе на аллергические реакции на тиенопиридины (например, на тиклопидин, празугрел) (возможность перекрестной аллергии).
- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (см. раздел «Особые указания»).

Беременность и период грудного вскармливания

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.

В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко.

Проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека - неизвестно. Так как многие лекарственные средства могут экскретироваться в грудное молоко и оказывать неблагоприятное воздействие на грудного ребенка, то лечащий врач, исходя из важности приема препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей или прекратить прием препарата, или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания.

Режим дозирования и способ применения

Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые и лица пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19
Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий

Препарат принимается по 75 мг один раз в сутки.

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.

Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 месяцев, а максимальный благоприятный эффект наблюдался к третьему месяцу лечения.

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

Клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без

приема его нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов, и продолжают в течение, по крайней мере, четырех недель. Эффективность применения комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты при этом показании свыше 4-х недель не изучалась.

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)

Клопидогрел следует принимать один раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать прием ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг/сутки).

Пропуск приема очередной дозы

- Если прошло менее 12 часов после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем в следующие дозы принимать в обычное время.

- Если прошло более 12 часов после пропуска приема очередной дозы, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу).

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется 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 «Фармакокинетика»). Однако, в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

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.

Дети

Отсутствует опыт применения препарата у детей.

Пациенты с нарушением 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 (25%) было ниже 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. Кроме этого, у всех пациентов была хорошая переносимость препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

После ежедневного в течение 10 дней приема 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.

Пациенты различной этнической принадлежности

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита, различается у представителей различных этнических групп (см. раздел «Фармакогенетика»). Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события.

Пациенты женского и мужского пола

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

Побочное действие

Данные, полученные в клинических исследованиях

Безопасность клопидогрела была 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/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сутки, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A.

Кровотечения и кровоизлияния

Сравнение монотерапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой в клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту, составила 9,3 %. Частота тяжёлых кровотечений при применении клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты была сопоставимой: 1,4 % и 1,6 %, соответственно.

В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту, составляла (2,0 % и 2,7 %, соответственно), в том числе частота желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, составляла (0,7 % и 1,1 %, соответственно).

Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела по сравнению с приемом ацетилсалициловой кислоты была выше (7,3 % против 6,5 %, соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты 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 ацетилсалициловой кислоты была сопоставимой (0,4 % или 0,5 %, соответственно).

Сравнение комбинированной терапии клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота.

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

Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел + ацетилсалициловая кислота по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + ацетилсалициловая кислота, 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 + ацетилсалициловая кислота, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + ацетилсалициловая кислота (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 + ацетилсалициловая кислота зависела от дозы ацетилсалициловой кислоты (< 100 мг: 2,6 %; 100-200 мг: 3,5 %; > 200 мг: 4,9 %), как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо + ацетилсалициловая кислота (< 100 мг: 2,0 %; 100-200 мг: 2,3 %; > 200 мг: 4,0 %).

У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию 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 % (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) и 6,3 % (плацебо + ацетилсалициловая кислота).

В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых, как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением гемоглобина > 5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота) была сопоставимой в обеих группах лечения (1,3 % против 1,1 % в группе клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и группе плацебо + ацетилсалициловая кислота, 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 + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, 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 в обеих группах лечения (группа клопидогрел+ацетилсалициловая кислота и группа плацебо+ацетилсалициловая кислота).

В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел +ацетилсалициловая кислота была выше, чем в группе плацебо + ацетилсалициловая кислота (6,7 % против 4,3 %, соответственно). Большие 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 клопидогрел + 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 %).

Нарушения со стороны крови

В исследовании CAPRIE, тяжёлая нейтропения (< 0,45 • 10⁹/л) наблюдалась у 4 пациентов (0,04 %), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02 %), принимавших ацетилсалициловую кислоту. У двух из 9599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приёме 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.

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.

Частота возникновения тяжелой тромбоцитопении ($< 80 \cdot 10^9/\text{л}$) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел и 0,1 % у пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9/\text{л}$.

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

Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований **CAPRIE**, **CURE**, **CLARITY COMMIT** и **ACTIVE-A**

Частота нежелательных реакций, которые наблюдались во время проведения вышеуказанных клинических исследований, представлена в соответствии со следующей классификацией: часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестная частота (определить частоту встречаемости нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным).

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, головокружение, парестезия.

Редко: вертиго.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диспепсия, абдоминальные боли, диарея.

Нечасто: тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: сыпь, зуд.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови; лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия.

Постмаркетинговый опыт применения препарата

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Неизвестная частота: случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения и забрюшинные кровоизлияния), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия/панцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), приобретенная гемофилия А.

Нарушения со стороны иммунной системы

Неизвестная частота: анафилактикоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрестная аллергия с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения психики

Неизвестная частота: спутанность сознания, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы

Неизвестная частота: нарушения вкусового восприятия.

Нарушения со стороны сосудов

Неизвестная частота: васкулит, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Неизвестная частота: бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Неизвестная частота: колит (в том числе язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Неизвестная частота: гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Неизвестная частота: макулезно-папулезная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Неизвестная частота: артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Неизвестная частота: гломерулонефрит (в том числе гломерулонефрит).

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Неизвестная частота: лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные

Неизвестная частота: отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.

Передозировка

Симптомы передозировки

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

Меры по оказанию помощи при передозировке

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: хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО (международное нормализованное отношение) 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 Пв/Ша-рецепторов: применение 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. раздел «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 исследования, 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 препаратом ПлавиксR и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение клопидогрела и гепарина требует осторожности.

Тромболитики: безопасность совместного 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 таковой, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

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 применение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

Другие лекарственные взаимодействия

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, использование лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела.

Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 (например, омепразола или эзомепразола) (см. раздел «Фармакокинетика, подраздел, Фармакогенетика», раздел «Особые указания»). Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибиторы протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол.

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 применении клопидогрела совместно с ателололом, нифедипином или их сочетанием клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
 - одновременное применение фенбарбитала, 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). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также нестероидных противовоспалительных средств, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 семейства цитохрома P450.
- ингибиторы АПФ, мочегонные, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противозепилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы GРПb/Ша-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 нежелательных эффектов 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 АЧТВ, количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел, так же 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 ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные средства, в том числе ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина Пb/Ша.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении клопидогрела и варфарина.

Если пациенту предстоит плановая хирургическая операция, и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 5-7 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 желудочно-кишечного тракта (такие как ацетилсалициловая кислота, НПВП) у пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять с осторожностью.

Пациенты 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 пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

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

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих высокий риск развития повторных ишемических осложнений, комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела повышает риск развития больших кровотечений. Поэтому такая комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью и только в случае клинической доказанности преимущества от её применения. Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (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. Пациентов следует опрашивать на предмет аллергии к тиенопиридинам (таким как тиклопидин, празугрел) в анамнезе, так как сообщалось о наличии перекрестной аллергии между тиенопиридинами и клопидогрелом.

В период лечения необходимо контролировать функциональное состояние 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).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

ПлавиксR 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 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.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Список Б.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи, Франция.

174 авеню де Франс F-75013 Париж, Франция.

Производитель

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

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

Регистрационное удостоверение (Узбекистан): Б-250-95 №33803