МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата

для медицинского применения

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

вспомогательные вещества: маннитол - 68,925 мг, макрогол-6000 - 34 мг, целлюлоза микро-кристаллическая (с низким содержанием воды, 90 мкм) - 31,0 мг, гипролоза низкозамещенная - 12,9 мг, касторовое масло гидрогенизированное - 3,3 мг.

Пленочная оболочка: опадрай розовый* - 7,5 мг, воск карнаубский - следы.

* – 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 171» 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 $P2Y_{12}$ 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 Р450, 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 бóльшего 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 уменьшало 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 значение максимальной концентрации (C_{max}) 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 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 Р450. 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.

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

Выведение

В течение 120 часов после приёма внутрь человеком ^{14}C-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 (t1/2) клопидогрела составляет

примерно 6 часов. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела (t1/2) 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 CYP2C19с 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 лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность и период кормления грудью (см. раздел «Возможность применения при беременности и в 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, в том числе, и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).
- При одновременном назначение варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.
- 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 и приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарным синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19).

Возможность применения при беременности и в период кормления грудью

Беременность

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.

Период кормления грудью

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.

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 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.

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.

Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата

Безопасность клопидогрела 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 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 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 клопидогрел или ацетилсалициловую кислоту, составила 9,3%. Частота тяжёлых кровотечений при применении клопидогрела 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% (клопидогрел+ацетилсалициловая кислота) и 6,3% (плацебо+ацетилсалициловая кислота).

В клиническом исследовании CLARITY наблюдалось общее повышение частоты кровотечений в группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота по сравнению с группой плацебо+ацетилсалициловая кислота. Частота крупных кровотечений была в обеих группах одинаковой. Она была одинаковой в подгруппах пациентов, выделенным 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 клопидогрел+ацетилсалициловая кислота и группа плацебо+ацетилсалициловая кислота).

В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития крупных кровотечений в группе клопидогрел+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 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%).

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: н*ейтропения, включая тяжелую нейтропению.

Очень редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. раздел «Особые указания»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции.

Нарушения психики

Очень редко: галлюцинации, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: внутричерепное кровоизлияние (было сообщено о нескольких случаях со смертельным исходом), головная боль, парестезия, головокружение.

Очень редко: нарушения вкусового восприятия.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: глазные кровоизлияния (конъюнктивальные, в ткани и сетчатку глаза).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редко: вертиго.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: гематома.

Очень редко: серьезное кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: носовое кровотечение.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

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

Редко: забрюшинное кровоизлияние.

Очень редко: желудочно-кишечное кровотечение и забрюшинное кровоизлияние со смертельным исходом, панкреатит, колит (включая неспецифический язвенный колит или лимфоцитарный колит), стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: острая печёночная недостаточность, гепатит, отклонение от нормы показателей функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: подкожные кровоподтеки.

Нечасто: сыпь, зуд, пурпура (подкожное кровоизлияние).

Очень редко: буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема) ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, экзема плоский лишай.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень редко: кровоизлияния в мышцы и суставы, артрит, артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: гематурия.

Очень редко: гломерулонефрит, увеличение концентрации креатина в крови.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: кровотечение из места пунктирования сосудов.

Очень редко: лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: увеличение времени кровотечения, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества тромбоцитов в периферической 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 препаратами

Варфарин: хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО (международное нормализированное 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 IIb/IIIa-рецепторов: назначение блокаторов IIb/IIIa-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 Плавикс® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в клиническом исследовании, проведённом 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. раздел «Особые указания»).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

протоновой помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол.

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). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а также нестероидных противовоспалительных препаратов, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 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. раздел «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 риск кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении клопидогрела и варфарина.

Если больному 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 больных 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, нестероидные противовоспалительные препараты) у пациентов, получающих клопидогрел, следует использовать с осторожностью.

Больные должны быть предупреждены о том, что при приёме 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 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.

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»).

Возможное влияние на управление транспортными средствами или занятия другими потенциально опасными видами деятельности

Плавикс® 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.

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.

И.о. руководителя отдела регистрации М. Н. Маликова