*Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.*

*Сохраните эту инструкцию, она может потребоваться вновь.*

*Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*

*Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

# ИНСТРУКЦИЯ

## по медицинскому применению препарата

## Плавикс®

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Плавикс®.

**Химическое название:** метил(+)-(*S*)-α-(о-хлорфенил)-6,7-дигидротиено [3,2-с]-пиридин-5-(4*H*)-ацетата гидросульфат.

**Международное непатентованное название**: клопидогрел.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав**

В 1 таблетке содержится:

*действующее вещество*: клопидогрела гидросульфат в форме II – 391,5 мг (в пересчете на клопидогрел – 300,0 мг);

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

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

**Описание**

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой числа 300 на одной стороне и числа 1332 на другой стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** антиагрегантное средство.



56196

**Код АТХ:** B01AC04.

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из метаболитов которого является активным и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела избирательно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y12 рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса гликопротеина IIb/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, вызываемая 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 (см. «Фармакокинетика, Фармакогенетика»).

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.

При сравнении фармакодинамических свойств клопидогрела у мужчин и женщин, меньшее ингибирование АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов наблюдается у женщин, но половых различий в удлинении времени кровотечения не выявляется.

У пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда, инсультом и диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий прием

препарата Плавикс® в дозе 75 мг/день достоверно снижает риск развития ишемических осложнений (комбинированный показатель развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти), причем он обладает наибольшей эффективностью у пациентов с окклюзионной болезнью периферических артерий, особенно в сочетании с инфарктом миокарда в анамнезе, а также более эффективен у пациентов моложе 75 лет;

У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) прием препарата Плавикс® (нагрузочная доза - 300 мг, затем по 75 мг/день) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) (75 – 325 мг 1 раз в сутки) и другими стандартными терапиями, независимо от одновременно проводимых видов лечения (гепаринотерапия, блокаторы гликопротеина IIb/IIIa, гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) и от доз АСК, достоверно снижает суммарный риск развития ишемических осложнений: острого инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти со снижением относительного риска при консервативном лечении на 17%; после проведения чрескожной транслюминарльной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентированием или без стентирования на 29% и после аортокоронарного шунтирования на 10%.

У пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST прием препарата Плавикс® (в течение первых 12 часов ИМ нагрузочная доза - 300 мг, затем по 75 мг/день) в комбинации с АСК (нагрузочная доза 150-325 мг, затем по 75-162 мг 1 раз в сутки) и фибринолитиком и, по показаниям, с гепарином уменьшает комбинированный показатель частоты выявляемой при ангиографии на момент выписки из стационара окклюзии коронарной артерии, относящейся к зоне инфаркта, или смертельных исходов, или развития повторного ИМ; а для пациентов, которым не проводилось ангиографии при выписке - частоту смерти или повторного ИМ до 8 дня ИМ или до момента выписки из стационара, в основном за счет уменьшения частоты окклюзии коронарной артерии, относящейся к зоне инфаркта.

У больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST, снижением сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса прием препарата Плавикс® по 75 мг/день в

комбинации с АСК по 162 мг 1 раз в сутки приводит к уменьшению частоты смертельных исходов по любой из причин и суммарной частоты первого повторного ИМ, инсульта и смертельных исходов.

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

Данные по всасыванию получены при приеме внутрь 75 мг клопидогрела.

После однократного приема и при курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.

Средние максимальные 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 выведения метаболитов клопидогрела через почки 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 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 в системном кровотоке метаболитов), а второй путь – через систему цитохрома Р450. Первоначально клопидогрел метаболизируется до 2-оксоклопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксоклопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. In vitro этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, ингибируя, таким образом, их агрегацию.

Максимальная концентрация активного метаболита при однократном приеме нагрузочной дозы препарата Плавикс® (300 мг) в 2 раза превышает таковую при

приеме поддерживающей дозы препарата Плавикс® (75 мг) в течение 4-х дней. Максимальная концентрация активного метаболита ($C_{max}$) достигается через 30-60 мин после приема препарата Плавикс®.

*Выведение*

В течение 120 часов после приёма внутрь человеком $^{14}C$-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется через почки и приблизительно 46% радиоактивности – через кишечник. 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*

С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит - 2-оксоклопидогрел. 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, являющиеся слабыми метаболизаторами, должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов слабых метаболизаторов CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2%, у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%.

В перекрестном исследовании, проведенном на 40 добровольцах, по 10 человек в каждой группе (ультрабыстрые метаболизаторы, интенсивные метаболизаторы, промежуточные метаболизаторы, слабые метаболизаторы) оценивалась фармакокинетика и антиагрегантное действие при приеме 300 мг клопидогрела с последующим его приемом по 75 мг/сутки и при приеме 600 мг клопидогрела с

последующим его приемом по 150 мг/сутки в течение 5-ти дней (достижение равновесного состояния). Каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) (индуцированной АДФ) у ультрабыстрых, интенсивных и промежуточных метаболизаторов выявлено не было. У слабых метаболизаторов экспозиция активного метаболита снижалась на 63-71% по сравнению с интенсивными метаболизаторами. При использовании схемы лечения 300 мг/75 мг у слабых метаболизаторов антитромбоцитарное действие снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24% (через 24 часа) и 37% (на 5 день лечения) по сравнению с ИАТ, составляющими 39% (через 24 часа) и 58% (на 5 день лечения) у интенсивных метаболизаторов и 37% (через 24 часа) и 60% (на 5 день лечения) у промежуточных метаболизаторов. Если слабые метаболизаторы получали схему лечения 600 мг/150 мг, экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ составляло 32% (через 24 часа) и 61% (на 5 день лечения), что было больше такового у слабых метаболизаторов, получавших схему лечения 300 мг/75 мг и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19-метаболизма, получавших схему лечения 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы пока не установлен.

В соответствии с результатами данного исследования в мета-анализ шести исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что у промежуточных метаболизаторов экспозиция активного метаболита снижалась на 28%, а у слабых метаболизаторов - на 72%, хотя ИАТ было снижено по сравнению с интенсивными метаболизаторами с различиями в ИАТ, составляющими 5,9% и 21,4%, соответственно.

Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных, рандомизированных, контролируемых исследованиях. Однако на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов. Результаты генотипирования имеются в следующих

клинических исследованиях: CURE, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, TRITON-TIMI 38 и ACTIVE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях.

В исследовании TRITON-TIMI 38 и 3-х когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с промежуточным или слабым метаболизмом имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с таковыми у интенсивных метаболизаторов.

В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon), увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у слабых метаболизаторов (при их сравнении с интенсивными метаболизаторами).

В исследовании CURE, CLARITY, ACTIVE-A и одном из когортных исследований (Trenk), не наблюдалось увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от интенсивности CYP2C19-метаболизма.

*Отдельные группы пациентов*

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих группах пациентов не изучалась.

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 у 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.

Расовая принадлежность

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм, отличается у представителей различных расовых групп. Имеются очень небольшие литературные данные об их распространенности у представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить у них значения генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.

**Показания к применению**

Предотвращение атеротромботических осложнений (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)

**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 синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.
- Беременность и период лактации (см. «Беременность и лактация»).
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

*Если у Вас одно из этих заболеваний или состояний перед приемом препарата проконсультируйтесь с врачом.*

**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 (риск усиления кровотечения см. «Особые указания»).
- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных, см. Особые указания).
- При одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (см. «Особые указания»).
- При одновременном назначение варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.
- У пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 (у пациентов, являющихся слабыми CYP2C19-метаболизаторами при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие; слабые метаболизаторы, получающие клопидогрел в рекомендованных дозах, при остром коронарным синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве, могут иметь более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты с нормальной функцией CYP2C19) см. «Фармакокинетика», «Фармакогенетика», «Способ применения и дозы»).

*Если у Вас одно из этих заболеваний или состояний перед приемом препарата проконсультируйтесь с врачом.*

**Беременность и период лактации**

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 было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко.

**Способ применения и дозы**

***Взрослые и лица пожилого возраста***

Плавикс® следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Эта таблетка, содержащая 300 мг клопидогрела, предназначена для применения в качестве нагрузочной дозы больными с острым коронарным синдромом (см. «Показания к применению»).

- *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 300 мг 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.



56196

Что касается поддерживающей дозы клопидогрела, составляющей 75 мг, то для ее приема производятся таблетки Плавикс® 75 мг.

***Пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19***

Статус слабого CYP2C19-метаболизатора ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения высоких доз (600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у слабых метаболизаторов увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. «Фармакокинетика», «Фармакогенетика»). Однако оптимальный режим дозирования для пациентов со сниженным метаболизмом с помощью изофермента CYP2C19 в клинических исследованиях по клиническим исходам еще пока не установлен (см. «Фармакокинетика», «Фармакогенетика»).

**Побочное действие**

***Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований***

Безопасность клопидогрела была исследована более чем у 44000 больных, в том числе более чем у 1200 больных, получавших лечение в течение года или более. Переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в исследовании 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. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A.

*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

Наблюдалось увеличения частоты развития крупных и малых кровотечений в группе клопидогрел + ацетилсалициловая кислота по сравнению с группой плацебо + ацетилсалициловая кислота (частота случаев 3,7% против 2,7% для больших кровотечений и 5,1% против 2,4% для малых кровотечений). Главными локализациями больших кровотечений были желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения в месте пунктирования артерии.

Применение комбинации клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой в сравнении 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% в обеих группах). Частота не опасных для жизни крупных кровотечений была достоверно выше в группе клопидогрел + ацетилсалициловая кислота по сравнению с группой плацебо + ацетилсалициловая кислота (1,6% против 1%), а 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%).

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 осложнений после вмешательства составляла 9,6% (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) и 6,3% (одна ацетилсалициловая кислота).

- В клиническом исследовании CLARITY

Частота развития крупных кровотечений (определяемых как внутричерепное кровотечение или кровотечение, ассоциирующееся со снижением гемоглобина более чем на 5 г/дл) было подобным в группах клопидогрел + аспирин и плацебо + плюс аспирин (1,3% против 1,1%) и практически не зависела от исходных характеристик пациентов и вида фибринолитической терапии или гепаринотерапии. Частота летальных кровотечений (0,8% и 0,6% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно) и внутричерепных 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).

В 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% в группе клопидогрел +

ацетилсалициловая кислота; 3,5% в группе плацебо+ацетилсалициловая кислота), главным образом наблюдались желудочно-кишечные кровотечения (3,5% против 1,8%) В группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота внутричерепных кровоизлияний было больше (1,4% против 0,8%, соответственно)

Отсутствовали статистически значимые различия между группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений и геморрагического инсульта (0,8% и 0,6:, соответственно) .

*Гематологические нарушения*

- В клиническом исследовании CAPRIE

Тяжелая нейтропения (<0,45×$10^9$/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, а 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×$10^9$/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, COMMIT и ACTIVE-A с частотой ≥ 0,1%, а также все серьезные побочные эффекты представлены ниже, в соответствии со следующей классификацией побочных эффектов: очень частые (≥10%); частые (≥1% и <10%); нечастые (≥0,1% и <1%); редкие (≥0,01% и <0,1%), очень редкие (<0,01%).

*Нарушения со стороны нервной системы*

- Нечастые: головная боль, головокружение и парестезия.
- Редкие: вертиго.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

- Частые: диарея, абдоминальные боли, диспепсия.
- Нечастые: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

- Нечастые: удлинение времени кровотечения, тромбоцитопения; лейкопения, нейтропения и эозинофилия.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

- Нечастые: сыпь и зуд.

***Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в постмаркетинговом периоде***

*Со стороны крови и лимфатической системы*

- Очень редкие: случаи серьезных кровотечений, главным образом, в подкожно-жировую клетчатку, мышцы и суставы, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из органов дыхания, носовых кровотечений, гематурии, кровотечений из послеоперационной раны; случаи кровотечений с летальным исходом (главным образом, внутричерепных, желудочно-кишечных и ретроперитонеальных).
- Очень редкие: агранулоцитоз, апластическая анемия/панцитопения, тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

- Очень редкие: анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь.

*Нарушения психики*

- Очень редкие: спутанность сознания, галлюцинации.

*Нарушения со стороны нервной системы*

- Очень редкие: изменения вкусовых ощущений.

*Нарушения со стороны сосудов*

- Очень редкие: васкулит, снижение артериального давления.

*Нарушения со стороны органов дыхания*

- Очень редкие: бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

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

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

- Очень редкие: гепатит (неинфекционный), острая печёночная недостаточность.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

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

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

- Очень редкие: артралгия, артрит, миалгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

- Очень редкие: гломерулопатия.

*Общие нарушения*

- Очень редкие: лихорадка.

*Изменения лабораторных показателей*

- Очень редкие: 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 быстрое восстановление удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

**Взаимодействия с другими лекарственными препаратами**

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

***Блокаторы гликопротеина IIb/IIIa:*** назначение блокаторов гликопротеина IIb/IIIa 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 клопидогрелом 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 фибриннеспецифических 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, проведённом с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через желудочно-кишечный тракт. 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 изофермента CYP2C19, использование препаратов ингибирующих эту систему может привести к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (например, омепразола) (см. «Фармакокинетика», «Фармакогенетика», «Особые указания»). Если ингибиторы протонового насоса должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протонового насоса с наименьшей активностью ингибирования изофермента CYP2C19, такой как пантопразол.

*С ингибиторами протонового насоса*

В клинических исследованиях было показано, что одновременный прием клопидогрела в стандартном режиме (300 мг нагрузочная доза/75 мг поддерживающая доза) и омепразола 80 мг приводил к существенному уменьшению образования активного метаболита клопидогрела и его антиагрегантного действия, независимо от того, принимались ли эти препараты одновременно или с интервалом в 12 часов. Однако при использовании режима высоких доз клопидогрела (600 мг нагрузочная доза /150 мг поддерживающая доза) образование активного метаболита и агрегация тромбоцитов были такими же, как и при приеме одного клопидогрела при стандартном режиме дозирования.

При одновременном применении клопидогрела (300 мг – нагрузочная доза, затем 75 мг/сутки – поддерживающая доза) и пантопразола 80 мг экспозиция активного метаболита клопидогрела снижалась на 20% (день 1 ) и на 14% (день 5) Среднее значение ингибирования агрегации тромбоцитов снижалось на 15% (через 24 часа) и

на 11% (через 5 дней). Эти незначительные изменения свидетельствуют в пользу того, что клопидогрел можно принимать в сочетании с пантопразолом.

В исследовании CURRENT было показано отсутствие взаимодействия между клопидогрелом и ингибиторами протонового насоса (в основном принимались омепразол и пантопразол) по главным показателям эффективности (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) и некоторым второстепенным показателям, включая тромбоз стента.

*С варфарином*

Хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата CYP2C19) или МНО (международное нормализированное отношение) у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в связи с его независимым дополнительным эффектом на гемостаз. Однако в высоких концентрациях in vitro клопидогрел ингибировал активность CYP2C19.

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 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 CYP2C9 семейства цитохрома P450, что

может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств (фенитоина, толбутамида и некоторых НПВП), 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), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы гликопротеина IIb/IIIa: 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. «Побочные эффекты») 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, также как и другие антитромбоцитарные препараты, следует применять с осторожностью у больных с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, из-за риска усиления кровотечения, а также у больных получающих ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa из-за повышенного риска развития кровотечения.

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 клопидогрела и варфарина не рекомендуется.

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.

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 лактозы, дефицитом лактазы и синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы (смотри «Состав»).

У пациентов, являющихся слабыми CYP2C19-метаболизаторами клопидогрел в рекомендуемых дозах, образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражен его эффект на функцию тромбоцитов. Пациенты с острым коронарным синдромом или подвергающиеся чрескожному коронарному

вмешательству и являющиеся слабыми CYP2C19-метаболизаторами, получающие клопидогрел в рекомендованных дозах, могут иметь более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты с нормальной функцией CYP2C19. Имеются тесты для генотипирования изофермента CYP2C19; эти тесты могут использоваться для помощи в определении терапевтической стратегии. Возможно обсуждение использования более высоких доз клопидогрела у пациентов с установленным генотипом слабого CYP2C19-метаболизатора (см. «Фармакогенетика», «Способ применения и дозы»).

**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, 300 мг.

По 10 таблеток в блистер из фольги алюминиевой/ фольги алюминиевой.

По 1 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.

**Срок годности**

3 года

Не использовать по истечении 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.

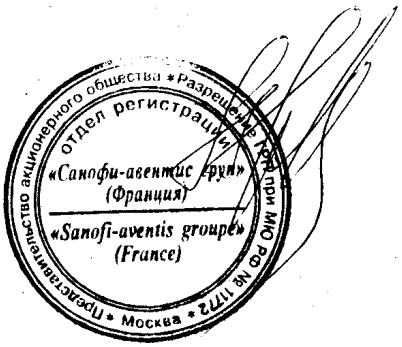
1, рю де ла Вьерж Амбарес э Лаграв F-33565 Карбон Бланк Седекс, Франция.

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

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

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

Представитель компании




А.Б. Раскуражев

