МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Плавикс®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

лекарственная форма, дозировка

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 150416 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Всасывание	*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	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 мин

Старая редакция	Новая редакция
после приема. По данным выведения метаболитов клопидогрела через почки его абсорбция составляет примерно 50%.	после приема. По данным выведения метаболитов клопидогрела через почки его абсорбция составляет примерно 50 %.
Распределение	*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.	*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	*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	Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый осуществляемый с помощью эстераз, приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих в системном кровотоке метаболитов), а второй путь осуществляется с помощью изоферментов цитохрома Р450. Первоначально клопидогрел метаболизируется до 2-оксоклопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом.

Старая редакция	Новая редакция
образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. ~~In vitro этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6.~~	Последующий метаболизм 2-оксоклопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. In vitro этот активный метаболит образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, ингибируя, таким образом, их агрегацию.
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 клопидогрела (C_{max}) после однократного приема нагрузочной дозы препарата Плавикс® (300 мг) в 2 раза превышает таковую после 4-х дней приема поддерживающей дозы препарата Плавикс® (75 мг). C_{max} достигается через 30-60 мин после приема препарата Плавикс®.
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*
Выведение	В течение 120 ч после приёма внутрь

Старая редакция	Новая редакция
В течение 120 часов после приёма внутрь человеком ^{14}С-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.	человеком ^{14}С-меченого клопидогрела около 50 % радиоактивности выделяется через почки с мочой и приблизительно 46 % радиоактивности выводится через кишечник с каловыми массами. После однократного приема внутрь дозы 75 мг период полувыведения (Т1/2) клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз (Т1/2) основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.
Фармакогенетика	*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	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

Старая редакция	Новая редакция
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%.	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 %. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19.
В перекрестном исследовании, проведенном на 40 добровольцах, по 10 человек в каждой группе (ультрабыстрые метаболизаторы, интенсивные метаболизаторы,	В перекрестном исследовании, проведенном на 40 добровольцах, по 10 человек в каждой группе (лица с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью

Старая редакция	Новая редакция
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	изофермента CYP2C19) 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 состояния равновесной концентрации). Каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) (индуцированной АДФ) у лиц с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 63-71 % по сравнению с лицами с высокой активностью изофермента CYP2C19. При использовании схемы лечения 300 мг нагрузочная доза/75 мг поддерживающая доза (300 мг/75 мг) у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 антитромбоцитарное действие

Старая редакция	Новая редакция
58% (на 5 день лечения) у интенсивных метаболизаторов и 37% (через 24 часа) и 60% (на 5 день лечения) у промежуточных метаболизаторов.	снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24 % (через 24 ч) и 37 % (на 5 день лечения) по сравнению с ИАТ, составляющими 39 % (через 24 ч) и 58 % (на 5 день лечения) у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37 % (через 24 ч) и 60 % (на 5 день лечения) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19.
Если слабые метаболизаторы получали схему лечения 600 мг/150 мг, экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг.	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 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	Кроме этого ИАТ составляло 32 % (через 24 ч) и 61 % (на 5 день лечения), что было больше такового у лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19, получавших схему лечения 300 мг/75 мг и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19-метаболизма, получавших схему

Старая редакция	Новая редакция
исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы пока не установлен.	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.	Аналогично результатам данного исследования мета-анализ шести исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19, у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 28 %, а у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 - на 72 %, в то время как ИАТ было снижено 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,	Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 TRITON-TIMI 38 и 3-х когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с промежуточной или низкой активностью изофермента CYP2C19 имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с таковыми у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19.
В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon), увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у слабых метаболизаторов (при их сравнении с интенсивными	В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon), увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19

Старая редакция	Новая редакция
метаболизаторами).	(при их сравнении с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2C19).
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.	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	*Отдельные группы пациентов*
Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих группах пациентов не изучалась.	Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих группах пациентов не изучалась.
Лица пожилого возраста	Пациенты 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.	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	Дети
Данные отсутствуют.	Данные отсутствуют.
Нарушение функции почек	Пациенты с нарушением функции почек
После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелым поражением	После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у

Старая редакция	Новая редакция
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.	пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 5 мл/мин до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 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	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.	После ежедневного в течение 10 дней приёма клопидогрела в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.
Расовая принадлежность	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	Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточную и низкую активность этого

Старая редакция	Новая редакция
распространенности у представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить у них значения генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.	изофермента, отличается у представителей различных расовых групп. Имеются ограниченные литературные данные об их распространенности у представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить у них значения генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.
С осторожностью	**С осторожностью**
- При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения).	- При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения).
- При почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения).	- При почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения).
- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в особенности желудочно-кишечных или внутриглазных) и у пациентов, одновременно принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта	- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в особенности желудочно-кишечных или внутриглазных) и у пациентов, одновременно принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

Старая редакция	Новая редакция
(таких как ацетилсалициловая кислота [АСК] и нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП], в том числе, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 [ЦОГ-2]). - У пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также у пациентов, получающих лечение АСК, гепарином, варфарином ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, НПВП, в том числе, селективными ингибиторами ЦОГ-2, или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. раздел «Особые указания»).	(таких как ацетилсалициловая кислота [АСК] и нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП], в том числе, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 [ЦОГ-2]). - У пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также у пациентов, получающих лечение АСК, гепарином, варфарином ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, НПВП, в том числе, селективными ингибиторами ЦОГ-2, а также другими лекарственными средствами, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»). - При одновременном применении

Старая редакция	Новая редакция
	с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- У пациентов *с* низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).	- У пациентов *с* низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).
- При указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций, см. раздел «Особые указания»).	- При указаниях анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций, см. раздел «Особые указания»).
- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при сочетании с АСК, см. раздел «Особые указания»).	- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при сочетании с АСК, см. раздел «Особые указания»).
Взаимодействие с другими	

Старая редакция	Новая редакция
лекарственными средствами	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**
	С лекарственными средствами, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения
	Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Одновременное с клопидогрелом применение лекарственных препаратов, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения, следует проводить с осторожностью.
Варфарин: хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО (международного нормализированного отношения) 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.	***С варфарином*** 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:	

Старая редакция	Новая редакция
применение 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»). ***АСК:*** АСК не изменяет ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов эффекта клопидогрела, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом приём АСК по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приёмом клопидогрела. Между клопидогрелом и АСК возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность, хотя в клинических	***С блокаторами IIb/IIIa-рецепторов*** В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия между клопидогрелом и блокаторами IIb/IIIa-рецепторов их совместное применение требует осторожности, особенно у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»). ***С АСК*** АСК не изменяет ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов эффекта клопидогрела, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом приём АСК по 500 мг 2 раза в сутки в течение одних суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приёмом клопидогрела. Так как между клопидогрелом и АСК возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к

Старая редакция	Новая редакция
исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК до одного года.	повышению риска кровотечения. Поэтому при их совместном применении следует соблюдать осторожность. Тем не менее, в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК (75-325 мг один раз в сутки) 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 клопидогрела и гепарина требует осторожности.	***С гепарином*** 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 клопидогрелом 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	***С тромболитиками*** Безопасность совместного

Старая редакция	Новая редакция
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 АСК. ***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 неизвестно, 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»). ***СИОЗС:*** так как СИОЗС нарушают	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 АСК. ***С 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 неизвестно, 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.

Старая редакция	Новая редакция
активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью. ***Другие лекарственные взаимодействия*** *С сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9* Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, использование лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, может привести к уменьшению образования активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C9. Сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 являются	раздел «Особые указания»). ***С СИОЗС*** Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью. ***С другой одновременно проводимой терапией*** ***С сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9*** Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, применение лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, может привести к уменьшению образования активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C9. Сильными и

Старая редакция	Новая редакция
омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол. Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола) (см. раздел «Фармакокинетика, подраздел, Фармакогенетика», раздел «Особые указания»). Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол и лантопразол. Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно применяемыми лекарственными	умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол. Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола) (см. раздел «Фармакокинетика, подраздел, Фармакогенетика», раздел «Особые указания»). Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует принимать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол и лантопразол. Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно

Старая редакция	Новая редакция
средствами, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что: - при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими этими лекарственными средствами, принимаемыми 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).	применяемыми лекарственными средствами, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что: - при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими этими лекарственными средствами, принимаемыми 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

Старая редакция	Новая редакция
Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также 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 GPIIb/IIIa-рецепторов: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.	(исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также 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 GPIIb/IIIa-рецепторов: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий. ***С лекарственными средствами, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8*** Было показано, что клопидогрел увеличивал системную

Старая редакция	Новая редакция
	экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных препаратов, преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций.

Зам. руководителя отдела регистрации М.Н Маликова

Общество с ограниченной ответственностью «Санофи-авентис групп» (Франция) «Sanofi-aventis groupe» (France) Разрешение № 11777 от 15.12.2009 г. Москва

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 4

CCDS v 20

94752