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 № 6

Дата внесения Изменения «____» 07 02 17 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие ***Данные, полученные в клинических исследованиях*** Безопасность клопидогрела была изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе, более чем у 12000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг/сутки, независимо от возраста, пола и расовой	**Побочное действие** ***Данные, полученные в клинических исследованиях*** Безопасность клопидогрела была изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе, более чем у 12000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг/сутки, независимо от возраста, пола и расовой

101784

Старая редакция	Новая редакция
принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A. *Кровотечения и кровоизлияния* *Сравнение монотерапии клопидогрелом и АСК* В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9,3 %. Частота тяжёлых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой: 1,4 % и 1,6 %, соответственно. В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла (2,0 % и 2,7 %, соответственно), в том числе частота желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, составляла (0,7 % и 1,1 %, соответственно).	принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A. *Кровотечения и кровоизлияния* *Сравнение монотерапии клопидогрелом и АСК* В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9,3 %. Частота тяжёлых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой: 1,4 % и 1,6 %, соответственно. В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла (2,0 % и 2,7 %, соответственно), в том числе частота желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, составляла (0,7 % и 1,1 %, соответственно).

10 1784

Старая редакция	Новая редакция
Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела, по сравнению с приемом АСК, была выше (7,3 % против 6,5 %, соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,6 % или 0,4 %, соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки, носовое кровотечение. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом, конъюнктивальных). Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,4 % или 0,5 %, соответственно). *Сравнение комбинированной терапии клопидогрел + АСК и плацебо + АСК* В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, наблюдалось	Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела, по сравнению с приемом АСК, была выше (7,3 % против 6,5 %, соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,6 % или 0,4 %, соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки, носовое кровотечение. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом, конъюнктивальных). Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,4 % или 0,5 %, соответственно). *Сравнение комбинированной терапии клопидогрел + АСК и плацебо + АСК* В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, наблюдалось

101784

Старая редакция	Новая редакция
увеличение частоты развития больших кровотечений (3,7 % против 2,7 %), и малых кровотечений (5,1 % против 2,4 %). В основном источниками больших кровотечений являлись желудочно-кишечный тракт и места пункции артерий. Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, достоверно не различалась (2,2 % и 1,8 %, соответственно), частота развития фатальных кровотечений была одинаковой (0,2 % при обоих видах терапии). Частота возникновения не угрожающих жизни больших кровотечений была достоверно выше у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК (1,6 % и 1 %, соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0,1 % при обоих видах терапии). Частота развития больших	увеличение частоты развития больших кровотечений (3,7 % против 2,7 %), и малых кровотечений (5,1 % против 2,4 %). В основном источниками больших кровотечений являлись желудочно-кишечный тракт и места пункции артерий. Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, достоверно не различалась (2,2 % и 1,8 %, соответственно), частота развития фатальных кровотечений была одинаковой (0,2 % при обоих видах терапии). Частота возникновения не угрожающих жизни больших кровотечений была достоверно выше у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК (1,6 % и 1 %, соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0,1 % при обоих видах терапии). Частота развития больших

101784

Старая редакция	Новая редакция
кровотечений в группе клопидогрел + АСК зависела от дозы АСК (< 100 мг: 2,6 %; 100-200 мг: 3,5 %; > 200 мг: 4,9 %), как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо + АСК (< 100 мг: 2,0 %; 100-200 мг: 2,3 %; > 200 мг: 4,0 %).	кровотечений в группе клопидогрел + АСК зависела от дозы АСК (< 100 мг: 2,6 %; 100-200 мг: 3,5 %; > 200 мг: 4,9 %), как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо + АСК (< 100 мг: 2,0 %; 100-200 мг: 2,3 %; > 200 мг: 4,0 %).
У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства (4,4 % в группе клопидогрел + АСК и 5,3 % в группе плацебо + АСК). У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6 % (в группе клопидогрел + АСК) и 6,3 % (в группе плацебо + АСК).	У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства (4,4 % в группе клопидогрел + АСК и 5,3 % в группе плацебо + АСК). У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6 % (в группе клопидогрел + АСК) и 6,3 % (в группе плацебо + АСК).
В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением	В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением

101784

Старая редакция	Новая редакция
гемоглобина > 5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел + АСК и плацебо + АСК) была сопоставимой в обеих группах лечения (1,3 % против 1,1 % в группе клопидогрел + АСК и группе плацебо + АСК, соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии. Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при лечении клопидогрел + АСК и плацебо + АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения. В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0,6% в группе клопидогрел + АСК и 0,5 % в группе плацебо + АСК). В клиническом исследовании	гемоглобина > 5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел + АСК и плацебо + АСК) была сопоставимой в обеих группах лечения (1,3 % против 1,1 % в группе клопидогрел + АСК и группе плацебо + АСК, соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии. Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при лечении клопидогрел + АСК и плацебо + АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения. В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0,6% в группе клопидогрел + АСК и 0,5 % в группе плацебо + АСК). В клиническом исследовании

101784

Старая редакция	Новая редакция
ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел + АСК была выше, чем в группе плацебо + АСК (6,7 % против 4,3 %, соответственно). Большие кровотечения, в основном, были внечерепными в обеих группах (5,3 % против 3,5 %), главным образом, из желудочно-кишечного тракта (3,5 % против 1,8 %). В группе клопидогрел + АСК внутричерепных кровоизлияний было больше, по сравнению с группой плацебо + АСК (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 %).	ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел + АСК была выше, чем в группе плацебо + АСК (6,7 % против 4,3 %, соответственно). Большие кровотечения, в основном, были внечерепными в обеих группах (5,3 % против 3,5 %), главным образом, из желудочно-кишечного тракта (3,5 % против 1,8 %). В группе клопидогрел + АСК внутричерепных кровоизлияний было больше, по сравнению с группой плацебо + АСК (1,4 % против 0,8 %, соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1,1 % против 0,7 %) и геморрагического инсульта (0,8 % против 0,6 %).
Нарушения со стороны крови	*Нарушения со стороны крови*
В исследовании CAPRIE тяжёлая нейтропения (< 0,45 10^9/л) наблюдалась у 4 пациентов (0,04 %), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02 %), принимавших АСК.	В исследовании CAPRIE тяжёлая нейтропения (< 0,45 10^9/л) наблюдалась у 4 пациентов (0,04 %), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02 %), принимавших АСК.
У двух из 9599 пациентов,	У двух из 9599 пациентов,

101784

Старая редакция	Новая редакция
принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приёме клопидогрела является достаточно низким, в случае, если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении. При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии. Частота возникновения тяжёлой тромбоцитопении ($< 80 \cdot 10^9$/л) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел и 0,1 % у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9$/л. В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с	принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приёме клопидогрела является достаточно низким, в случае, если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении. При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии. Частота возникновения тяжёлой тромбоцитопении ($< 80 \cdot 10^9$/л) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел и 0,1 % у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9$/л. В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с

101784

Старая редакция	Новая редакция
тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения. *Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE-A.* Частота нежелательных реакций, которые наблюдались во время проведения вышеуказанных клинических исследований представлена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; частота неизвестна – определить частоту возникновения нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным. *Нарушения со стороны нервной системы* *Нечасто:* головная боль, головокружение, парестезия. *Редко:* вертиго. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *Часто:* диспепсия, абдоминальные	тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения. *Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE-A.* Частота нежелательных реакций, которые наблюдались во время проведения вышеуказанных клинических исследований представлена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; частота неизвестна – определить частоту возникновения нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным. *Нарушения со стороны нервной системы* *Нечасто:* головная боль, головокружение, парестезия. *Редко:* вертиго. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *Часто:* диспепсия, абдоминальные

101784

Старая редакция	Новая редакция
боли, диарея.	боли, диарея.
Нечасто: тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.	*Нечасто:* тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*
Нечасто: сыпь, зуд.	*Нечасто:* сыпь, зуд.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*
Нечасто: увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови; лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия.	*Нечасто:* увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови; лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия.
Постмаркетинговый опыт применения препарата	***Постмаркетинговый опыт применения препарата***
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*
Частота неизвестна: случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей	*Частота неизвестна:* случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей

101784

Старая редакция	Новая редакция
(кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечений и забрюшинных кровоизлияний); агранулоцитоза, гранулоцитопении, апластической анемии/панцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), приобретенной гемофилии А.	(кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечений и забрюшинных кровоизлияний); агранулоцитоза, гранулоцитопении, апластической анемии/панцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), приобретенной гемофилии А.
	Нарушения со стороны сердца *Частота неизвестна* Синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел.
Нарушения со стороны иммунной системы *Частота неизвестна:*	*Нарушения со стороны иммунной системы* *Частота неизвестна:*

10 1784

Старая редакция	Новая редакция
анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрёстные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел) (см. раздел «Особые указания»).	анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрёстные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел) (см. раздел «Особые указания»).
Нарушения психики	*Нарушения психики*
Частота неизвестна: спутанность сознания, галлюцинации.	*Частота неизвестна:* спутанность сознания, галлюцинации.
Нарушения со стороны нервной системы	*Нарушения со стороны нервной системы*
Частота неизвестна: нарушения вкусового восприятия.	*Частота неизвестна:* нарушения вкусового восприятия.
Нарушения со стороны сосудов	*Нарушения со стороны сосудов*
Частота неизвестна: васкулит, снижение артериального давления.	*Частота неизвестна:* васкулит, снижение артериального давления.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*
Частота неизвестна: бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.	*Частота неизвестна:* бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*
Частота неизвестна: колит (в том числе язвенный колит или лимфоцитарный колит),	*Частота неизвестна:* колит (в том числе язвенный колит или лимфоцитарный колит),

101784

Старая редакция	Новая редакция
панкреатит, стоматит.	панкреатит, стоматит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*
Частота неизвестна: гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.	*Частота неизвестна:* гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*
Частота неизвестна: макулезно-папулёзная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллёзный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.	*Частота неизвестна:* макулезно-папулёзная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллёзный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*
Частота неизвестна: артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия.	*Частота неизвестна:* артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия.
Нарушения со стороны почек и	*Нарушения со стороны почек и*

10 1784

Старая редакция	Новая редакция
мочевыводящих путей *Частота неизвестна:* гломерулонефрит. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *Частота неизвестна*: гинекомастия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *Частота неизвестна:* лихорадка. *Лабораторные и инструментальные данные* *Частота неизвестна:* отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.	*мочевыводящих путей* *Частота неизвестна:* гломерулонефрит. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *Частота неизвестна*: гинекомастия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *Частота неизвестна:* лихорадка. *Лабораторные и инструментальные данные* *Частота неизвестна:* отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.
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,	**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,

101784

Старая редакция	Новая редакция
применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения, следует проводить с осторожностью. ***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. ***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	применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения, следует проводить с осторожностью. ***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. ***С блокаторами IIb/IIIa-рецепторов*** В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия между клопидогрелом и блокаторами IIb/IIIa-рецепторов их одновременное применение требует соблюдения осторожности, особенно у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или

101784

Старая редакция	Новая редакция
других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»).	других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»).
С АСК	***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 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.	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 повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном 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.
С гепарином	***С гепарином***
По данным клинического исследования, проведенного с	По данным клинического исследования, проведенного с

101784

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 клопидогрела и гепарина требует соблюдения осторожности.
С тромболитиками	***С тромболитиками***
Безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепарина была изучена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична таковой, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК.	Безопасность одновременного 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 одновременного применения тромболитических средств и гепарина

101784

Старая редакция	Новая редакция
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. 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***	с АСК. ***С НПВП*** В клиническом исследовании, проведённом с участием здоровых добровольцев, одновременное 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 одновременно с другими НПВП. Поэтому применение НПВП в том числе, ингибиторов ЦОГ-2 в сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (см. 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***

101784

Старая редакция	Новая редакция
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 умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол. Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом	***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 умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол. Следует избегать одновременного

101784

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

101784

Старая редакция	Новая редакция
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). 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 Р450; - ингибиторы АПФ, мочегонные, бета-адреноблокаторы, блокаторы	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 одновременном применении с клопидогрелом; - антацидные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела; - фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 семейства цитохрома Р450;

101784

Старая редакция	Новая редакция
«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.	- 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, являющимся субстратами изофермента CYP2C8	***С лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8***
Было показано, что клопидогрел увеличивал системную 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	Было показано, что клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать

101784

Старая редакция	Новая редакция
лекарственных препаратов, преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций.	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

CCDS v 21

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 3
ФГБУ НЦЭСМП

101784