

ИНСТРУКЦИЯ
(для пациентов)



по медицинскому применению препарата

ПЛАВИКС® / PLAVIX®

Торговое название: Плавикс® /Plavix®

Международное непатентованное название: клопидогрель/clopidogrel

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав:

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: клопидогреля гидросульфат (эквивалентно 75 мг основания) 97,875 мг

Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (E460), маннитол (E421), макрогол 6000 (E1521), низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (E463), гидрогенизированное касторовое масло, порошок для покрывающей суспензии типа Opadry 32K14834 (лактоза, гипромеллоза (E464), титана диоксид (E171), триацетин (E1518), железа оксид красный (E172)), воск Карнауба.

Описание

Розовые, круглые, слегка выпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с гравировкой "75" на одной стороне и "1171" на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин.

Код АТХ: B01AC04.

Фармакологическое действие

Фармакокинетика

Абсорбция

После однократного и повторного перорального приема доз в 75 мг в день клопидогрель быстро всасывается. Средние максимальные плазменные концентрации неизменённого клопидогреля (приблизительно, 2,2-2,5 нг/мл после одной 75 мг оральной дозы) отмечались, примерно, через 45 минут после дозирования.

На основании выделяемых с мочой метаболитов клопидогреля, всасывание составляет, по крайней мере, 50 %.

Распределение

Клопидогрель и его основной (неактивный) циркулирующий метаболит обратимо

связываются с белками человеческой плазмы *in vitro* (98 и 94 %, соответственно). Данная связь остается ненасыщаемой *in vitro* в широких пределах концентраций.

Метаболизм

Клопидогрель подвергается интенсивному метаболизму в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрель метаболизируется двумя основными путями: один опосредован эстеразами и приводит к гидролизу до неактивного производного карбоновой кислоты (85% метаболитов, находящихся в кровотоке), другой (15% метаболитов) опосредован многочисленными цитохромами P450. Сначала клопидогрель метаболизируется до промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогреля. Последующий метаболизм промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля приводит к образованию активного метаболита, тиолового производного клопидогреля. *In vitro* этот путь метаболизма опосредован CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиоловый метаболит, который был изолирован *in vitro*, быстро и необратимо вступает в связь с рецепторами тромбоцитов, подавляя тем самым агрегацию тромбоцитов.

Элиминация

После приема пероральной дозы радиоактивного препарата (¹⁴C-меченого клопидогреля), у людей около 50% препарата выделяется с мочой и приблизительно 46% с калом в течение 120 часов после введения. После одной 75 мг пероральной дозы период полувыведения клопидогреля составляет 6 часов. Время полувыведения главного циркулирующего (неактивного) метаболита составляет 8 часов после разового и повторного приемов.

Фармакогенетика

CYP2C19 участвует в образовании активного метаболита и промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогреля, как было измерено в тесте агрегации тромбоцитов *ex vivo*, изменяются в зависимости от генотипа 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 связано 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 пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 у пациентов европеоидной расы составляют 2%, у пациентов негроидной расы – 4 % и у монголоидной расы – 14%.

Особые популяции

Фармакокинетика активного метаболита в этих особых популяциях неизвестна.

Нарушение функции почек

После повторных доз клопидогреля по 75 мг в день у субъектов с тяжёлым

заболеванием почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, было слабее (25%), чем наблюдавшееся у здоровых субъектов, однако, удлинение времени кровотечения было аналогичным тому, которое наблюдалось у здоровых субъектов, получавших 75 мг клопидогреля в день. К тому же, клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

Нарушение функции печени

После повторных доз клопидогреля по 75 мг в день в течение 10 дней у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было аналогичным ингибированию, наблюдавшемуся у здоровых субъектов. Среднее удлинение времени кровотечения в обеих группах было аналогичным.

Раса

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточный и низкий метаболизм с участием CYP2C19 различается в зависимости от расы или этнической принадлежности (см. раздел *Фармакогенетика*). В литературе имеются ограниченные данные относительно лиц монголоидной расы, что не позволяет оценить клиническое влияние генотипа изоферментов CYP на клинические исходы.

Фармакодинамика

Клопидогрель представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов, клопидогрель должен метаболizироваться с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYP450). Активный метаболит клопидогреля селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y₁₂ рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (приблизительно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогреля в дозировке 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 клопидогреля агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно

возвращаются к исходному уровню, в среднем, в течение 5 дней.

Безопасность и эффективность применения клопидогреля были оценены методом двойного слепого исследования в пяти клинических программах, охвативших в общей сложности свыше 88000 пациентов: CAPRIE, сравнение клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой (АСК), а также в CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, где проводилось сравнение клопидогреля с плацебо (в группах сравнения применялись в комбинации с АСК и другой стандартной терапией).

Показания к применению

Клопидогрель показан для вторичной профилактики атеротромботических нарушений у:

- Взрослых пациентов, перенесших инфаркт миокарда (от нескольких дней до менее чем 35 дней), ишемический инсульт (от 7 дней до менее чем 6 месяцев) или с диагностированным заболеванием периферических артерий.
- Взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:
 - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе пациенты, подлежащие чрезкожному коронарному вмешательству, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК).
 - острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой у пациентов, получающих медикаментозное лечение, у которых может быть назначена тромболитическая терапия.

Клопидогрель показан к применению взрослым пациентам для предупреждения атеротромботических и тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии.

У взрослых пациентов с мерцательной аритмией (МА), имеющих, по меньшей мере, один фактор риска возникновения сосудистых событий, у которых невозможно назначение терапии антагонистами витамина К (АВК), и имеющих низкий риск возникновения кровотечений, клопидогрель показан к применению в сочетании с АСК для предотвращения атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт.

Противопоказания

- Повышенная индивидуальная чувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов лекарственного препарата.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Острое патологическое кровотечение, как, например, при язве желудка или двенадцатиперстной кишки, или внутричерепное кровоизлияние.

Дозировка и способ применения

Дозировка

- *Взрослые и пациенты пожилого возраста:*

Обычная суточная доза клопидогреля – 75 мг один раз в сутки.

У пациентов, страдающих острым коронарным синдромом:

- Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение клопидогрелем должно быть начато однократной нагрузочной дозой 300 мг, а затем продолжено дозой 75 мг один раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75 – 325 мг в сутки). Так как более высокие дозы ацетилсалициловой кислоты сопряжены с повышенным риском кровотечения, не рекомендуется превышать дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Данные клинических исследований подтверждают применение схемы в течение до 12 месяцев, а максимальная польза наблюдается после 3 месяцев (см. раздел *Фармакодинамика*).
- Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: клопидогрель может применяться в форме однократной суточной дозы 75 мг, с началом лечения нагрузочной дозой 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой с другими тромболитиками или без них. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелем следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно скорее после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, четырех недель. Польза от комбинации клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой по истечении четырех недель в данном контексте не изучалась (см. раздел *Фармакодинамика*).

Мерцательная аритмия

Следует назначить клопидогрель в виде однократной суточной дозы 75 мг. Назначить АСК (75 - 100 мг/сут) и продолжить прием в сочетании с клопидогрелем (см. раздел *Фармакодинамика*)

В случае если пропущен прием дозы:

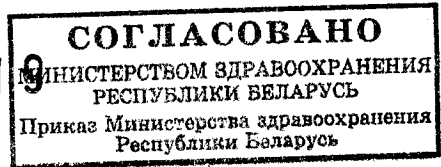
- Менее чем 12 часов после обычного времени приема: пациенты должны принять дозу незамедлительно, следующую дозу следует принять в запланированное время.
- Более 12 часов после обычного времени приема: пациенту следует принять следующую дозу в запланированное время, не удваивая ее.

- *Детский возраст до 18 лет:*

Безопасность и эффективность применения клопидогреля в педиатрической популяции не установлены.

- *Пациенты с нарушениями функции почек*

Опыт лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничен (см. *Меры предосторожности*).



- Пациенты с нарушениями функции печени

Опыт лечения пациентов с заболеванием печени средней степени тяжести, у которых возможен геморрагический диатез, ограничен (см. *Меры предосторожности*).

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь один раз в сутки независимо от приема пищи.

Меры предосторожности

Кровотечения и гематологические побочные эффекты

В случае появления в ходе лечения клинических симптомов, указывающих на риск кровотечения и гематологических побочных эффектов необходимо немедленно сделать анализ крови и/или другое соответствующее исследование (см. *Побочные эффекты*).

Как и другие антитромбоцитарные препараты, клопидогрель следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, связанному с травмой, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также в случае комбинирования клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, нестероидными противовоспалительными препаратами, в том числе ингибиторами ЦОГ-2, гепарином, или ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa или с другими лекарственными препаратами, применение которых повышает риск кровотечения, например с пентоксифиллином. (см. *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия*). Необходимо тщательно контролировать пациентов на присутствие признаков кровотечения, включая скрытые кровотечения, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных сердечных процедур или хирургического вмешательства. Совместное применение клопидогреля с оральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усиливать интенсивность кровотечений (см. *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия*).

В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты также должны информировать лечащего врача и стоматолога о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства или если врач назначает новое для пациента лекарственное средство. Клопидогрель удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с риском кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных). У пациентов, принимающих клопидогрель, следует с осторожностью использовать лекарственные средства, способные вызывать заболевания желудочно-кишечного тракта (такие как ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные средства).

Пациентов следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения клопидогреля (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного (с точки зрения места и/или продолжительности) кровотечения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Очень редко, после применения клопидогреля, иногда непродолжительного, отмечались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Они характеризуются тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопряженными с неврологическими нарушениями, дисфункцией почек или гипертермией. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного вмешательства, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогреля. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ), сопровождающимся или не сопровождающимся развитием кровотечения, следует принимать во внимание возможность развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться соответствующими специалистами, прием клопидогреля следует прекратить.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

В связи с отсутствием данных, клопидогрель не рекомендуется принимать в течение первых 7 дней после острого ишемического инсульта.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: У пациентов со сниженной метаболической активностью CYP2C19 клопидогрель в рекомендуемых дозах образует меньше активного метаболита клопидогреля и обладает меньшим антиагрегантным эффектом. Существуют тесты для идентификации генотипа CYP2C19 у пациента.

Поскольку клопидогрель метаболизируется до активного метаболита отчасти с помощью CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, подавляющих активность этого фермента, приведет к снижению лекарственных концентраций активного метаболита клопидогреля. Клиническая значимость этого взаимодействия не определена. В качестве меры предосторожности следует отказаться от одновременного применения сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия, Фармакокинетика*).

Субстраты CYP2C8

Требуется соблюдать осторожность у пациентов, получающих одновременно клопидогрель и CYP2C8 субстраты (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия*).

Перекрестно-реактивная гиперчувствительность

Пациентов следует опрашивать на предмет аллергии к тиенопиридинам (таким как клопидогрель, тиклопидин, празугрел) в анамнезе, так как сообщалось о наличии перекрестно-реактивной гиперчувствительности между тиенопиридинами (см. *Побочное действие*). Тиенопиридины могут вызывать аллергические реакции от легкой до тяжелой степени тяжести (такие как сыпь, отек Квинке), или гематологические реакции (тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, у которых

ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Пациенты с гиперчувствительностью к тиенопиридинам в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелю во время терапии.

Нарушения функции почек

Ограничен терапевтический опыт по применению клопидогреля у пациентов с нарушенной функцией почек. Поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. *Дозировка и способ применения*).

Нарушения функции печени

Клопидогрель следует назначать с осторожностью пациентам с умеренными нарушениями функции печени, у которых возможно возникновение геморрагического диатеза, поскольку опыт применения препарата у таких пациентов ограничен (см. *Дозировка и способ применения*).

Вспомогательные вещества:

Плавикс содержит лактозу. Препарат не должны принимать пациенты с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Данный препарат содержит гидрогенизированное касторовое масло, которое может вызывать расстройство желудка и диарею.

Беременность и грудное вскармливание

Беременность

Из-за отсутствия клинических данных о применении клопидогреля в период беременности в качестве меры предосторожности клопидогрель предпочтительно не применять в период беременности.

Исследования, проведенные на животных, не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на беременность, развитие эмбриона/плода, родовой акт и постнатальное развитие (см. *Данные доклинических исследований на безопасность*).

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли лекарственное средство в грудное молоко человека. Исследования на животных доказали, что клопидогрель проникает в грудное молоко. В качестве меры предосторожности, грудное вскармливание не должно продолжаться во время лечения Плавиксом.

Так как большинство лекарственных препаратов выделяются с грудным молоком, а также по причине возможности развития серьезных побочных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, решение об отмене препарата или прекращении грудного вскармливания следует принимать, учитывая необходимость терапии клопидогрелем кормящей матери.

Фертильность

В исследованиях на животных не было выявлено влияние клопидогреля на репродуктивную функцию.

Побочное действие

Безопасность клопидогреля была исследована более чем на 44 000 пациентах, включая свыше 12 000 пациентов, принимавших препарат в течение года или более длительный срок. Клинически важные побочные реакции, наблюдавшиеся в исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, обсуждаются ниже. Переносимость клопидогреля в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сутки. Общая переносимость препарата была подобна переносимости ацетилсалициловой кислоты, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. В дополнение к данным клинических исследований, поступали спонтанные сообщения о нежелательных реакциях.

Кровотечение является самой распространенной реакцией, зарегистрированной как в клинических исследованиях, так и в пострегистрационный период, где главным образом, данный побочный эффект регистрировался в течение первого месяца лечения.

В исследовании CAPRIE: Общая частота кровотечений у пациентов, получавших клопидогрель или ацетилсалициловую кислоту, была одинаковой - 9,3%. Частота тяжелых случаев при применении клопидогреля и АСА была сопоставима.

В исследовании CURE: У пациентов, прекративших прием препарата более чем за 5 дней до хирургического вмешательства, не отмечалось повышения частоты крупных кровотечений в течение 7 дней после операции по коронарному шунтированию. У пациентов, продолжавших принимать препарат в течение пяти дней до коронарного шунтирования, частота составляла 9,6 % в случае приема клопидогреля + ацетилсалициловой кислоты и 6,3 % в случае приема плацебо + ацетилсалициловой кислоты.

В исследовании CLARITY наблюдалось общее повышение частоты кровотечений в группе клопидогрель + АСК по сравнению с группой плацебо + АСК. Частота крупных кровотечений была в обеих группах аналогичной. Эта величина была сопоставимой во всех подгруппах пациентов, определенных по исходным характеристикам и типу фибринолитической или гепариновой терапии.

В исследовании COMMIT общая частота нецеребральных крупных кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и аналогичной в обеих группах.

В исследовании ACTIVE-A частота крупных кровотечений была большей в группе клопидогреля + АСК, чем в группе плацебо + АСК (6,7% и 4,3% соответственно). Крупные кровотечения в обеих группах имели в основном внечерепное происхождение (5,3% в группе клопидогрель + АСК; 3,5% в группе плацебо + АСК), преимущественно происходили в желудочно-кишечном тракте (3,5% и 1,8% соответственно). В группе клопидогреля + АСК наблюдалось повышенная частота внутричерепных кровотечений по сравнению с группой плацебо + АСК (1,4% и 0,8% соответственно). Между группами отсутствовала статистически значимая разница по частоте смертельных кровотечений (1,1% в группе клопидогреля + АСК и 0,7% в

группе плацебо + АСК) и геморрагических инсультов (0,8% и 0,6% соответственно).

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или в пострегистрационный период, представлены ниже. Их частота представлена следующим образом: частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редкие (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); очень редкие ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных). В каждом классе систем органов нежелательные реакции на лекарственное средство представлены в порядке уменьшения их степени тяжести.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечастые: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия

редкие: нейтропения, в т.ч. тяжёлая нейтропения

очень редкие, частота неизвестна: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. раздел *Меры предосторожности*), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия, панцитопения, анемия, тяжёлая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редкие, частота неизвестна: анафилактикоидные реакции, сывороточная болезнь, перекрестно-реактивная гиперчувствительность на тиенопиридины (например, тиклопидин, прасугрел) (см. раздел *Меры предосторожности*)

Нарушения со стороны сердца

очень редкие, частота неизвестна: Синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия / аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрель

Психические нарушения:

очень редкие, частота неизвестна: спутанность сознания, галлюцинации

Нарушения со стороны нервной системы:

нечастые: внутричерепное кровоизлияние (сообщалось о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение

редкие: нарушение равновесия

очень редкие, частота неизвестна: нарушение или утрата вкусовых ощущений

Нарушения со стороны органа зрения:

нечастые: кровоизлияние в глаз (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

редкие: головокружение (вертиго)

Нарушения со стороны сосудов:

частые: гематома

очень редкие, частота неизвестна: тяжёлое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, гипотензия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

частые: носовое кровотечение

очень редкие, частота неизвестна: кровотечения из дыхательных путей (кровохаркание, лёгочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония

Желудочно-кишечные нарушения:

частые: желудочно-кишечное кровотечение, диарея, абдоминальные боли, диспепсия

нечастые: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм

редкие: ретроперитонеальное кровотечение

очень редкие, частота неизвестна: желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом, панкреатит, колит (в том числе язвенный или лимфоцитарный колит), стоматит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редкие, частота неизвестна: острая печеночная недостаточность, гепатит, патологические результаты показателей функциональных тестов печени

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

частые: подкожное кровоизлияние (кровоподтёки)

нечастые: сыпь, зуд, кожное кровотечение (пурпура)

очень редкие, частота неизвестна: буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез), ангионевротический отек, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS- синдром), эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

очень редкие, частота неизвестна: скелетно-мышечное кровотечение (гемартроз), артралгия, артрит, миалгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечастые: гематурия

очень редкие, частота неизвестна: гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови, гломерулопатия

Общие нарушения и реакции в месте введения:

частые: кровотечения в месте инъекции

очень редкие, частота неизвестна: повышенная температура

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

редкие: гинекомастия

Лабораторные и инструментальные данные:

нечастые: удлинение времени кровотечения и снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Лекарственные препараты, связанные с риском кровотечения:

существует повышенный риск развития кровотечений из-за потенциального аддитивного эффекта. Одновременное применение лекарственных средств, связанных с риском кровотечения следует проводить с осторожностью (см. раздел «Меры предосторожности»)

Пероральные антикоагулянты:

Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендовано, так как это может увеличить интенсивность кровотечений (см. *Меры предосторожности*). Несмотря на то, что прием клопидогреля в дозах 75 мг/сут не изменял фармакокинетику S-варфарина или МНО у пациентов, получавших долгосрочную терапию варфарином, одновременный прием клопидогреля и варфарина повышает риск кровотечения ввиду независимых эффектов на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеина П2/П3а: клопидогрель следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы гликопротеина П2/П3а (см. *Меры предосторожности*).

Ацетилсалициловая кислота: ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибирующего эффекта клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрель потенцирует действие ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако, одновременное

применение 500 мг ацетилсалициловой кислоты два раза в сутки не вызывало достоверного увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие приема клопидогреля. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой возможно, и оно ведет к повышению риска кровотечения. Поэтому совместное применение этих двух препаратов следует рассматривать с осторожностью (см. *Меры предосторожности*). Однако имеются данные о применении клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты в течение до одного года (см. раздел *Фармакокинетика*).

Гепарин: по данным клинического исследования, проведенного на здоровых лицах, прием клопидогреля не требует коррекции дозы гепарина и не изменяет действия гепарина на свертывание крови. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином возможно, и оно ведет к повышению опасности кровотечения. Поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. *Меры предосторожности*).

Тромболитики. Безопасность совместного применения клопидогреля, специфических фибринных или нефибринных тромболитиков и гепарина была исследована у пациентов с недавним инфарктом миокарда. Частота клинически значимого кровотечения была аналогична той, что наблюдалась в случае совместного применения тромболитиков и гепарина с АСК (см. *Побочные эффекты*).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП): В клиническом исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, совместное применение клопидогреля и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако, из-за отсутствия исследований по взаимодействию препарата с другими противовоспалительными нестероидными препаратами, в настоящее время неясно, существует ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при применении всех таких препаратов. Таким образом, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем требует осторожности (см. *Меры предосторожности*).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): Поскольку СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и могут увеличивать риск кровотечения, назначение СИОЗС с клопидогрелем требует осторожности.

Другие формы комбинированной терапии:

Поскольку клопидогрель метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, подавляющих активность этого фермента, приведет к снижению лекарственных концентраций активного метаболита. Клиническая значимость этого взаимодействия точно не установлена. В качестве меры предосторожности следует отказаться от одновременного применения сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. разделы *Меры предосторожности* и *Фармакокинетика*). К лекарственным препаратам, угнетающим активность CYP2C19, относятся, например, омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконозол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, эфавиренз, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП): Совместное применение клопидогреля (300 мг и затем доза в 75 мг / день) с омепразолом в дозе 80 мг (одновременно или с

перерывом в 12 часов между приемами) снижает экспозицию активного метаболита клопидогреля на 45% (при приеме нагрузочной дозы – 1-й день) и 40% (при приеме поддерживающей дозы - 5-й день). При совместном использовании Плавикса и омепразола среднее подавление агрегации тромбоцитов было снижено на 39% (24 часа) и 21% (на 5-й день).

Ожидается, что эзомепразол показывает схожие результаты при взаимодействии с клопидогрелем.

Данные наблюдений и клинических исследований о клинических последствиях этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий, противоречивы. В качестве меры предосторожности, следует избегать одновременного применения омепразола и эзомепразола с Плавиксом.

Менее выраженное понижение действия метаболита наблюдается при применении совместно с пантопрозолом и лансопрозолом.

При совместном приеме клопидогреля (300 мг и затем доза в 75 мг / день) и пантопразола в дозе 80 мг количество активного метаболита клопидогреля было снижено на 20 % (при приеме нагрузочной дозы – 1-й день) и 14 % (при приеме поддерживающей дозы – 5-й день). Средний уровень ингибирования агрегации тромбоцитов был снижен на 15% (при приеме нагрузочной дозы) и 11% (при приеме поддерживающей дозы). Полученные результаты указывают на возможность совместного использования клопидогреля и пантопразола.

Доказательства того, что другие лекарственные препараты, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы H₂ (за исключением циметидина, который является ингибитором CYP2C19) или антациды, влияют на антитромбоцитарное действие клопидогреля, отсутствуют.

Другие препараты: ряд клинических исследований был проведен с клопидогрелем и другими препаратами для изучения потенциальных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. Не было обнаружено клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогреля совместно с ателололом и нифедипином, или с обоими препаратами. Кроме того, фармакодинамическое действие клопидогреля осталось практически неизменным при одновременном применении с фенобарбиталом или эстрогенами.

Фармакокинетические свойства дигоксина или теофиллина не изменяются при совместном применении с клопидогрелем. Антацидные средства не изменяли показатели абсорбции клопидогреля.

По данным исследования CAPRIE фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются при участии CYP2C9, можно применять одновременно с клопидогрелем.

Субстрат CYP2C8: Показано, что клопидогрель увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования in-vitro показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогреля. В связи с риском увеличения плазменных концентраций следует соблюдать осторожность при одновременном назначении клопидогреля и лекарственных средств,

метаболизующихся с помощью CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел) (см. раздел *Меры предосторожности*).

За исключением информации о специфических лекарственных взаимодействиях, приведенной выше, исследования по изучению взаимодействия клопидогреля с лекарственными средствами, которые обычно назначают пациентам с атеротромбозом, не проводились. Однако, пациенты, участвовавшие в клинических исследованиях клопидогреля, получали одновременно с ним различные препараты, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, препараты, снижающие уровень холестерина в крови, коронарные вазодилататоры, противодиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства, антагонисты GРПb/Ша, без признаков клинических значимых нежелательных взаимодействий.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

Клопидогрель не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к вождению транспорта и работе с движущимися механизмами.

Передозировка

Передозировка клопидогреля может вести к удлинению времени кровотечения и последующим осложнениям в виде развития кровотечений. При обнаружении кровотечения должно быть применено соответствующее лечение.

Антидот фармакологического действия клопидогреля не был обнаружен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

Форма выпуска

По 14 таблеток в алюминиевом блистере. По 1 блистеру в картонной коробке вместе с инструкцией по применению.

По 30 таблеток в ПВХ / ПВХ-алюминиевом блистере. По 1 или 3 блистера в картонной коробке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

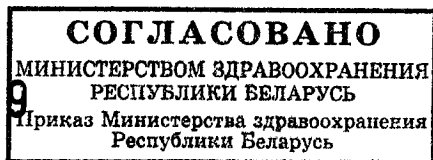
Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель:

Санофи Винтроп Индустрия, Франция (Sanofi Winthrop Industrie, France)

Адрес производителя:



1 Rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon blanc Cedex

ФРАНЦИЯ

Претензии по качеству лекарственного препарата и сообщения о нежелательных реакциях направлять:

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe» Французская Республика в Республике Беларусь (Беларусь): 220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/2, тел./факс: (375 17) 203 33 11, Pharmacovigilance-BY@sanofi.com

в Республике Узбекистан (Узбекистан, Туркменистан, Таджикистан): 100015 Ташкент, ул. Ойбека, 24, офисный блок 3Д, тел.: (998 71) 281 46 28/29, факс.: (998 71) 281 44 81, Uzbekistan.Pharmacovigilance@sanofi.com

в Республике Грузия (Грузия и Армения): 0103 Тбилиси, ул. Метехи, 22, тел.: (995 59) 533 13 36

в Республике Казахстан (Кыргызстан): 050013 г. Алматы, ул. Фурманова, 187 «Б», Бизнес центр «STAR» 3й эт., тел.: +7(727) 2445096/97, факс.: +7(727) 2582596; по вопросам к качеству препарата e-mail: quality.info@sanofi.com; по вопросам фармаконадзора e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com