Инструкция по применению
Плавикс таблетки 300 мг 10 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Франция
Производитель: Санофи
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Клопидогрел
Количество в упаковке: 10
Дозировка действующего вещества: 300 мг

Действующее вещество

Клопидогрел

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание При однократном повторном приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Средние значения Cmax неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2,2–2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигается приблизительно через 45 мин после приема. По данным выведения метаболитов клопидогрела через почки, его абсорбция составляет примерно 50%. Распределение In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы (на 98 и 94% соответственно), и данная связь является ненасыщаемой до концентрации 100 мг/мл. 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 — через систему цитохрома Р450. Первоначально клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм

2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела — тиольного производного клопидогрела. In vitro этот 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. Cmax активного метаболита клопидогрела после однократного приема нагрузочной дозы препарата Плавикс® (300 мг) в 2 раза превышает таковую после 4 дней приема поддерживающей дозы препарата Плавикс® (75 мг). Cmax активного метаболита достигается в течение 30–60 мин. Выведение В течение 120 ч после приема внутрь человеком 14C-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выводится через почки с мочой и приблизительно 46% радиоактивности выводится через кишечник. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг T1/2 клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз T1/2 основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч. Фармакогенетика С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит — 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, при исследовании агрегации тромбоцитов ex vivo, варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85%) и монголоидной рас (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 монголоидной расы — 14%. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19. По данным перекрестного исследования, (40 добровольцев) с участием лиц с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов

(ИАТ), индуцированной АДФ, у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 63–71% по сравнению с добровольцами 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 снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24% (через 24 ч) и 37% (на 5-й день исследования) по сравнению с ИАТ, составляющими 39% (через 24 ч) и 58% (на 5-й день исследования), у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37% (через 24 ч) и 60% (на 5-й день исследования) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19. Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали препарат по схеме лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме по схеме лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ составляло 32% (через 24 ч) и 61% (на 5-й день исследования), что было больше такового у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19, получавших лечение по схеме 300 мг/75 мг, и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19-метаболизма, получавших лечение по схеме 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен. 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 на 5,9 и 21,4% соответственно. Оценка влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях, не проводилась. Однако на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов. Результаты генотипирования получены в ходе следующих клинических исследований: 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 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 пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (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. Отдельные группы пациентов Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в особых группах пациентов не изучалась. Пациенты старше 75 лет. У добровольцев старше 75 лет при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекция дозы. Детский возраст до 18 лет. Клинические данные отсутствуют. Пациенты с нарушением функции почек. После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (Cl креатинина от 5 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 75мг/сут. Пациенты с нарушением функции печени. Не было значимых отличий в степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после ежедневного приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами.. Расовая принадлежность. Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточную и низкую активность этого 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.

Показания

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений (в комбинации с АСК) у пациентов с острым коронарным синдромом: - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стенированием или без такового) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, рефрактерную ишемию; - острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Прием клопидогрела снижал смертность от любых причин, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный инфаркт миокарда или инсульт.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетка, содержащая 300 мг клопидогрела, предназначена для применения в качестве нагрузочной дозы больными с острым коронарным синдромом (см. «Показания»). Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q). Лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать его прием в дозировке 75 мг 1 раз в сутки. Одновременно с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке от 75 до 325 мг 1 раз в сутки. В клиническом исследовании CURE большинство пациентов с острым коронарным синдромом дополнительно получали лечение гепарином. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Рекомендованная суточная доза клопидогрела составляет 75 мг однократно и принимается вместе с АСК с применением или без применения тромболитиков. Прием клопидогрела можно начинать как с нагрузочной дозы, так и без нее (в исследовании CLARITY принималась нагрузочная доза 300 мг). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. Фармакогенетика (пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19). Низкая активность изофермента CYP2C19 связана с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг — нагрузочная доза, затем 150 мг 1 раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. «Фармакокинетика» подраздел «

Фармакогенетика»). У пациентов низкой активностью изофермента CYP2C19 можно рассмотреть вопрос о применении более высоких доз клопидогрела. Точный режим дозирования для данной популяции пациентов в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен. Особые группы пациентов Детский возраст до 18 лет. Безопасность и эффективность применения препарата в педиатрических популяциях не установлены. Пациенты старше 75 лет. Коррекции дозы не требуется. У добровольцев старше 75 лет при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Пациенты с нарушением функции почек. После повторных приемов клопидогрела в дозировке 75 мг/сут у пациентов с тяжелым поражением почек (Cl креатинина — от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (25%) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако, удлинение времени кровотечения сравнимо с данными у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозировке 75 мг/сут. Пациенты с нарушением функции печени. После ежедневного приема клопидогрела в течение 10 дней в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов сравнимо с данными у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения также сопоставимо в обеих группах. Пациенты различной этнической принадлежности. Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита, различается у представителей различных этнических групп (см. Фармакокинетика», подраздел «Фармакогенетика»). Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события. Пол. В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с АСК у пациентов с риском развития ишемических осложнений), частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и у женщин.

Противопоказания

повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность; период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»); детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены). С осторожностью: умеренная печеночная недостаточность, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения); почечная недостаточность (ограниченный клинический опыт применения); заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в особенности желудочно-кишечных или внутриглазных) и у пациентов, одновременно принимающих ЛС, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (таких как АСК и НПВП, в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2); пациенты, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также получающие лечение АСК, гепарином, варфарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, НПВП, в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2, а также другими ЛС, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений, СИОЗС (см. «Взаимодействие», «Особые указания»); одновременное применение с ЛС, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) (см. « Взаимодействие»); пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. «Фармакокинетика» подраздел « Фармакогенетика», «Способ применения и дозы», «Особые указания»); указания анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций, см. «Особые указания»); недавно перенесенное преходящее нарушение мозгового кровообращения или ишемический инсульт (при сочетании с АСК, см. «Особые указания»).

Применение при беременности и кормлении грудью

Исследования на животных не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Так как не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека и вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты выделяются с грудным молоком. Неизвестно, выделяется ли клопидогрел с грудным молоком человека. Так как многие ЛС выделяются с грудным молоком и существует риск развития потенциальных неблагоприятных явлений у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вкармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его применения у матери.

Побочные действия

Данные, полученные в клинических исследованиях Безопасность клопидогрела была изучена более чем у 44000 пациентов, в т.ч. более чем у 12000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сут в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг/сут, независимо от возраста, пола и расовой 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 тяжелых 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 пациентов, принимавших АСК, составляла 2% и 2,7% соответственно, в т.ч. частота желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, составляла 0,7% и 1,1% соответственно. 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 увеличение частоты развития больших кровотечений (3,7 против 2,7%) и малых кровотечений (5,1 против 2,4%). В основном, источниками больших кровотечений являлись ЖКТ 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 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%; 100– 200 мг: 2,3%; >200 мг: 4%). У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащение 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% (клопидогрел+АСК) и 6,3% (плацебо+АСК). В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением гемоглобина >5 г/дл) 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 в обеих группах лечения (0,6% в группе клопидогрел+АСК и 0,5% в группе плацебо+АСК). В клиническом

исследовании 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 ЖКТ (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 В исследовании CAPRIE тяжелая нейтропения (<0,45·109/л) наблюдалась у 4 пациентов (0,04%), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02%), принимавших АСК. У двух из 9599 пациентов, 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 приеме 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 тяжелой тромбоцитопении (<80·109/л) составила 0,2% пациентов, принимавших клопидогрел, и 0,1% у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов ≤30·109/л. В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с 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. Со стороны нервной системы: нечасто — головная боль, головокружение, парестезия; редко — вертиго. Со стороны ЖКТ: часто — диспепсия, абдоминальные боли, диарея; нечасто — тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки. Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто — сыпь, зуд. Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови;

лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия. Постмаркетинговый опыт применения препарата 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 (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран; 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. Со стороны сердца: частота неизвестна — синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия /аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел. Со стороны иммунной системы: частота неизвестна — анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел) (см. «Особые указания»). Нарушения психики: частота неизвестна — спутанность сознания, галлюцинации. Со стороны нервной системы: частота неизвестна — нарушения вкусового восприятия, агевзия. Со стороны сосудов: частота неизвестна — васкулит, снижение АД. Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: неизвестная частота — бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония. Со стороны ЖКТ: частота неизвестна — колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный), панкреатит, стоматит. Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна — гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность. Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна — макулезно-папулезная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллезный 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. Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна — артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия. Со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна — гломерулонефрит. Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна — лихорадка. Со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна — гинекомастия. Лабораторные и

инструментальные данные: частота неизвестна — отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.

Передозировка

Симптомы: передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений. Лечение: при появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходимо быстрое восстановление удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

Взаимодействие с другими препаратами

С ЛС, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения: имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Лечение следует проводить с осторожностью. С варфарином: хотя прием клопидогрела 75 мг/сут не изменял фармакокинетику варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) или МНО 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 осторожности, особенно у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. « Особые указания»). Ацетилсалициловая кислота (АСК): не изменяет ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов эффекта клопидогрела, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллагениндуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием АСК по 500 мг 2 раза в день в течение одних суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Т.к. 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 1 раз в сутки) до 1 года. Гепарин: по данным клинического исследования, проведенного с

участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось коррекции дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не влияло антиагрегантный эффект клопидогрела. Между 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, фибринспецифических или фибриннеспецифических 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, проведенном 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 т.ч. ингибиторов ЦОГ-2 в сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (см. «Особые указания»). СИОЗС: так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью. Мощные и умеренные ингибиторы изофермента CYP2C9 Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, применение ЛС, 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 мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C9. Мощными 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 ингибиторов протонной помпы, являющихся мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразол, эзомепразол) (см. «Фармакокинетика», подраздел Фармакогенетика, «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 лансопразол. Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно применяемыми ЛС, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали: - что при одновременном применении клопидогрела с атенололом и/или нифедипином клинически значимое фармакодинамическое взаимодействие не наблюдалось; - одновременное применение фенобарбитала и эстрогенов не оказывало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела; - фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом; - антацидные средства не уменьшали абсорбцию клопидогрела; - фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других ЛС, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 семейства цитохрома Р450; - ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы, БМКК, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов: в клинических исследованиях не были выявлены клинически значимые нежелательные взаимодействия. ЛС, являющиеся 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 лекарственных препаратов, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций.

Особые указания

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в т.ч. и скрытого. В связи с риском развития кровотечения и нежелательных эффектов со стороны крови (см. «Побочные действия») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить АЧТВ, количество тромбоцитов, показатели функциональной

активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования. Клопидогрел, так же как и другие антитромбоцитарные средства, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих АСК, НПВП, в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения (см. «Взаимодействие»), поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении клопидогрела и варфарина. Если пациенту предстоит плановая хирургическая операция и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 5–7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить. Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных). Препараты, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (такие как АСК, НПВП) у пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять с осторожностью. Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения, следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела. Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития ТТП, которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез. Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих высокий риск развития повторных ишемических осложнений, комбинация АСК и клопидогрела повышает риск развития больших кровотечений. Поэтому такая комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от ее применения. Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и

лечиться специалистами по этому заболеванию и прекратить прием клопидогрела. У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарным синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19. Эти тесты могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью CYP2C19 (см. «Фармакокинетика», подраздел «Фармакогенетика», «С осторожностью», «Способ применения и дозы»). У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел), т.к. сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. «Побочные действия»). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как 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. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций. В период лечения необходимо контролировать функциональное состояние печени. При тяжелых поражениях печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза. Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (т.к. отсутствуют данные по его применению при этом состоянии). Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Препарат Плавикс® не оказывает существенное влияние на способности, необходимые для управления автомобилем или для занятий другими потенциально опасными видами деятельности.