Инструкция по применению
Плавикс таблетки покрытые пленочной оболочкой 75 мг 28 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Франция
Производитель: Санофи
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Клопидогрел
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 75 мг
Срок годности: 36.0



Действующее вещество

Клопидогрел

Состав

Клопидогрела гидросульфат (форма II) 97.875 мг, что соответствует содержанию клопидогрела 75 мг.Вспомогательные вещества: маннитол - 68.925 мг, макрогол 6000 - 34 мг, целлюлоза микрокристаллическая (с низким содержанием воды, 90 мкм) - 31 мг, гипролоза низкозамещенная - 12.9 мг, масло касторовое гидрогенизированное - 3.3 мг. Состав пленочной оболочки: опадрай розовый (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), триацетин, краситель железа оксид красный (E172)) - 7.5 мг, воск карнаубский - следы.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание: При однократном и повторном приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. После приема внутрь в разовой дозе 75 мг средние значения Cmax неизмененного клопидогрела в плазме крови достигаются примерно через 45 мин и составляет примерно 2.2-2.5 нг/мл. По данным экскреции метаболитов клопидогрела с мочой его абсорбция составляет примерно 50%. Распределение: In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит

обратимо связываются с белками плазмы крови (98% и 94% соответственно). 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 гидролиз с помощью эстераз с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), второй - через изоферменты системы 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, в также некоторых других изоферментов, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях in vitro, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, агрегацию тромбоцитов. Cmax активного метаболита клопидогрела после однократного приема в нагрузочной дозе 300 мг в 2 раза превышает таковую после 4 дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. Cmax достигается в течение приблизительно 30-60 мин. Выведение: В течение 120 ч после приема внутрь человеком 14С-меченного клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками с мочой и приблизительно 46% выводится через кишечник с калом. После однократного приема внутрь в дозе в 75 мг T1/2 клопидогрела составляет примерно 6 ч. После в однократного приема и приема повторных доз клопидогрела T1/2 его 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 расы (99%). Другие аллели, с которыми связывается отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованная частота встречаемости фенотипов лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2%, у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19. По данным

перекрестного исследования (40 добровольцев), в которые входили лица 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 лицами с высокой активностью изофермента CYP2C19. При использовании схемы лечения 300 мг нагрузочная доза/75 мг поддерживающая доза (300 мг/75 мг) у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 антитромбоцитарное действие снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24% (через 24 ч) и 37% (на 5 день лечения) по сравнению с ИАТ, составляющими 39% (через 24 ч) и 58% (на 5 день лечения) у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37% (через 24 ч) и 60% (на 5 день лечения) у добровольцев промежуточной активностью изофермента CYP2C19. Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали схему лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ составляло 32% (через 24 ч) и 61% (на 5 день лечения), что было больше такового у лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19, получавших схему лечения 300 мг/75 мг, и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19-метаболизма, получавших схему лечения 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 6 исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19, у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 28%, а у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 - на 72%, в то время как ИАТ было снижено с различиями в ИАТ, составляющими 5.9% и 21.4% соответственно. Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных, рандомизированных, контролируемых исследованиях. Однако на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов. Результаты генотипирования имеются в следующих клинических исследованиях: CURE, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, TRITON-TIMI 38 и ACTIVE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях. В исследовании TRITON-TIMI 38 и 3-х когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с 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. Фармакокинетика в особых клинических случаях: Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих группах пациентов не изучалась. Пациенты пожилого возраста. У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекции дозы у лиц пожилого возраста. Дети. Данные отсутствуют. Пациенты с нарушением функции почек. После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК от 5 мл/мин до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 25%) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг /сут. Пациенты с нарушением функции печени. После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах. Расовая принадлежность. 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

Предотвращение атеротромботических осложнений:— у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), с ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев), с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий— у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой)— у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии):— у пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи. Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19 Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: Препарат назначают в дозе 75 мг 1 раз/сут. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q): Лечение клопидогрелом следует начать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать в дозе 75 мг 1 раз/сут (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг/сут). Поскольку применение ацетилсалициловой кислоты в более высоких дозах связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза ацетилсалициловой кислоты, не превышает 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 месяцев, а максимальный благоприятный эффект наблюдался к 3 месяцу лечения. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST): Клопидогрел следует принимать однократно в дозе 75 мг 1 раз/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов в возрасте старше 75 лет лечение клопидогрелом следует начинать без приема

нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 недель. Эффективность применения комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты при этом показании свыше 4-х недель не изучалась. Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия): Клопидогрел следует принимать 1 раз/сут в дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом следует начинать и затем продолжать прием ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг/сут). Пропуск приема очередной дозы: Если прошло менее 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем в следующие дозы принимать в обычное время. Если прошло более 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу). Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19 Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения препарата в более высоких дозах (600 мг - нагрузочная доза, затем 150 мг 1 раз/сут ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела. Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19. Особые группы пациентов: У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Отсутствует опыт применения препарата у детей. После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелым поражением почек (КК 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 было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Кроме этого, у всех пациентов была хорошая переносимость препарата. После приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг ежедневно в течение 10 дней у пациентов с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было 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. Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие

события. Пациенты женского и мужского пола. В небольшом сравнительном исследовании фармакодинамических свойств 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 ацетилсалициловой кислотой 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 компонентов препарата— тяжелая печеночная недостаточность— острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние— редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы— беременность— период лактации (грудного вскармливания)— детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).С осторожностью- При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения). - При почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения).- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в частности желудочно-кишечных или внутриглазных), и особенно при одновременном применении лекарственных препаратов, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (таких как АСК и НПВП).- У пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечений (из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний), а также у пациентов получающих лечение АСК, гепарином, варфарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, НПВП, в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2, а также другими лекарственными препаратами, применение которых ассоциируется с риском кровотечений, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС).- При одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел).- У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.- При указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины, такие как тиклопидин, празугрел (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций).- После недавно перенесенного преходящего нарушения мозгового кровообращения или ишемического инсульта (при сочетании с АСК).

Условия хранения

В сухом месте