Плагрил А



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Капсулы с модифицированным высвобождением твердые желатиновые, размер №0, белого цвета с маркировкой черного цвета в виде логотипа компании на крышечке и "Plagril A" - на корпусе. Содержимое капсулы: 1) капсуловидная, двояковыпуклая таблетка с фаской, покрытая пленочной оболочкой от розового до светло-розового цвета; допускается наличие вкраплений; 2) круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

	1 капс.
клопидогрела гидросульфат (форма-I)*	97.857 мг,
что соответствует содержанию клопидогрела	75 мг
ацетилсалициловая кислота**	75 мг

* в составе таблетки, покрытой пленочной оболочкой, 312 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 140.643 мг, маннитол - 45 мг, кроскармеллоза натрия - 12 мг, касторовое масло гидрогенизированное - 4.5 мг; *пленочная оболочка:* опадрай розовый (гипромеллоза 6 cP - 62.5%, титана диоксид (E171) - 30.6%, макрогол 400 - 6.25%, краситель железа оксид красный (E172) - 0.65%) - 12 мг.

** в составе таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, 122 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 25.9 мг, крахмал прежелатинизированный - 7.5 мг, лимонная кислота безводная - 0.1 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.5 мг, стеариновая кислота - 1 мг; *пленочное покрытие:* гипромеллоза 6 cps - 2.2 мг, пропиленгликоль - 0.22 мг, тальк - 0.22 мг, титана диоксид - 0.11 мг; *кишечнорастворимая оболочка:* метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1] (метакриловой кислоты сополимер (тип C)) - 7.5 мг, макрогол 4000 - 0.6 мг, тальк - 1.15 мг.

Состав капсулы желатиновой твердой № 0: желатин - 82.31%, вода - 14.5%, натрия лаурилсульфат - 0.08%, метилпарагидроксибензоат - 0.80%, пропилпарагидроксибензоат - 0.2%.

Состав черных чернил для нанесения надписи на крышечке и корпусе капсулы: этанол - 30-34%, изопропанол - 3-6%, бутанол - 3-5%, шеллак - 20-24%, пропиленгликоль - 0.5-2.0%, краситель железа оксид черный (E172) - 20-24%, вода очищенная q.s.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (20) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный антиагрегантный препарат.

Клопидогрел (точнее, его активный метаболит) необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, путем блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным аденозиндифосфатом. Из-за необратимости связи клопидогрела с АДФ-рецепторами тромбоцитов тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни, а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцированной 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 клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования ЦОГ-1, вследствие этого уменьшается образование тромбоксана A_2, являющегося индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Этот эффект сохраняется в течение всего срока жизни тромбоцитов.

АСК не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, в то время как клопидогрел усиливает воздействие ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Оба активных вещества способны предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

Фармакокинетика

Всасывание

Клопидогрел

При однократном и курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается в кишечнике. Средние максимальные концентрации неизмененного клопидогрела в плазме крови (около 2.2-2.5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 минут после его однократного приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела почками его абсорбция составляет примерно 50%.

Ацетилсалициловая кислота

После всасывания АСК подвергается гидролизу с образованием салициловой кислоты, максимальные концентрации которой в плазме крови достигаются через час после приема АСК внутрь. Благодаря быстрому гидролизу через 1.5-3 ч после приема внутрь АСК в плазме крови практически не определяется.

Распределение

Клопидогрел

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (на 98% и 94% соответственно) и данная связь in vitro является ненасыщаемой вплоть до концентрации 100 мг/л.

Ацетилсалициловая кислота

АСК слабо связывается с белками в плазме крови и имеет небольшой объем распределения (10 л). Ее метаболит, салициловая кислота, хорошо связывается с белками плазмы крови, но ее связь с белками плазмы крови зависит от ее концентрации в плазме крови (нелинейная связь). При низких концентрациях (< 100 мкг/мл) около 90% салициловой кислоты связывается с альбумином плазмы крови. Салициловая кислота хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, включая центральную нервную систему, грудное молоко и ткани плода.

Метаболизм

Клопидогрел

Клопидогрел быстро метаболизируется в печени. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется по двум метаболическим путям: первый путь метаболизма осуществляется с помощью эстераз, что приводит к гидролизу с образованием неактивного метаболита - производного карбоксильной кислоты (составляет 85% от циркулирующих в системном кровотоке метаболитов); второй путь осуществляется с помощью нескольких изоферментов системы цитохрома P450. При этом вначале 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 путь метаболизма происходит при

помощи изоферментов CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях in vitro, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов.

После приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг C_{max} активного метаболита в 2 раза превышает таковую после приема в течение 4-х дней поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг, при этом его C_{max} достигается приблизительно через 30-60 минут после приема клопидогрела.

Ацетилсалициловая кислота

АСК при приеме в сочетании с клопидогрелом быстро подвергается гидролизу в плазме крови до салициловой кислоты с периодом полувыведения, составляющим 0.3-0/4 часа для доз АСК 75-100 мг. Салициловая кислота главным образом подвергается конъюгации в печени с образованием салицилуровой кислоты, фенольного глюкуронида и ацильного глюкуронида, а также большого количества второстепенных метаболитов.

Выведение

Кпопидогрел

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46% радиоактивности - через кишечник. После однократного приема внутрь дозы 15 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного и курсового приема клопидогрела $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

Ацетилсалициловая кислота

$T_{1/2}$ салициловой кислоты из плазмы крови около 2 ч. Метаболизм салицилата является насыщаемым, и общий клиренс снижается при более высоких сывороточных концентрациях вследствие ограниченной способности печени к образованию салицилуровой кислоты и фенольного глюкуронида. После приема токсических доз АСК (10-20 г), плазменный $T_{1/2}$ может увеличиваться до 20 ч. При высоких дозах АСК элиминация салициловой кислоты соответствует кинетике нулевого порядка (то есть скорость элиминации зависит от концентрации в плазме крови) с периодом полувыведения, составляющим 6 часов или более. Почечная экскреция неизмененного активного вещества зависит от pH мочи. При повышении pH более 6,5 почечный клиренс свободного салицилата увеличивается с <5% до >80%. После приема терапевтических доз в моче обнаруживается приблизительно 10% принятой дозы в виде салициловой кислоты. 75% принятой дозы - в виде салицилуровой кислоты, 10% принятой дозы - в виде фенольных глюкуронидов и 5% принятой дозы - в виде ацильных глюкуронидов.

Фармакогенетика

Несколько полиморфных изоферментов системы цитохрома Р450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита - 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов in vivo отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 отвечает за нормально функционирующий метаболизм, тогда как аллели гена изофермента CYP2C19*2 и изофермента CYP2C19*3 ответственны за сниженный метаболизм. Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% представителей европеоидной расы и у 99% представителей монголоидной расы. Другие аллели, обусловливающие сниженный метаболизм, представлены изоферментами CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции. Фармакогенетическое тестирование позволяет определить генотип с вариабельностью активности изофермента CYP2C19. Возможны также генетические варианты других ферментов системы Р450 с влиянием на образование активных метаболитов клопидогрела.

Отдельные группы пациентов

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 для пациентов пожилого возраста.

Дети и подростки. Данные отсутствуют.

Нарушение функции почек. После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (25%) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут.

Нарушение функции печени. После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (классы А и В - менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов подобно таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения сопоставимо в обеих группах.

Этническая принадлежность. Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм, отлична у представителей различных этнических групп. Имеются ограниченные литературные данные по их распространенности среди представителей монголоидной расы для оценки клинического значения влияния генотипов изофермента CYP2C19 на клинические исходы.

Особенности фармакокинетики и метаболизма обоих активных веществ препарата Плагрил А исключают клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие.

Показания к применению:

Комбинированный препарат Плагрил А показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту.

Предотвращение атеротромботических осложнений

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;

— с подъемом сегмента *ST* (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса.

Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)

— у взрослых 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.

Относится к болезням:

- Аритмия
- Инсульт
- Инфаркт миокарда
- Миокардит
- Стенокардия
- Тромбоз
- Тромбоэмболия
- Фибрилляция предсердий
- Фиброз

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата;

— тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин) из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты;

— острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;

— бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты;

— мастоцитоз, при котором применение АСК может вызвать тяжелые реакции повышенной чувствительности, включая развитие шока, с гиперемией кожных покровов, снижением АД, тахикардией и рвотой (из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты);

— редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы из-за содержания в составе препарата лактозы;

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью

— при умеренной печеночной недостаточности (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), при которой возможна

предрасположенность к кровотечениям (ограниченный клинический опыт применения);

— при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК 60-30 мл/мин) (ограниченный клинический опыт применения);

— при травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства;

— при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно желудочно-кишечных (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе, при симптомах нарушений со стороны верхних отделов ЖКТ) или внутриглазных;

— при недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте;

— при одновременном применении НПВП, в т.ч. и селективных ингибиторов ЦОГ-2;

— при одновременном применении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и тромболитических препаратов;

— при бронхиальной астме и аллергии в анамнезе (повышенный риск развития аллергических реакций на АСК);

— при подагре, гиперурикемии (АСК, в т.ч. и в низких дозах, повышает концентрацию мочевой кислоты в крови);

— у пациентов с генетически обусловленным снижением активности изофермента CYP2C19 (у таких пациентов при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньшее количество его активного метаболита и у них наблюдается менее выраженное антиагрегантное действие препарата, кроме этого, в случае развития острого коронарного синдрома или чрескожного коронарного вмешательства у них может наблюдаться большая частота сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальной активностью изофермента CYP2C19);

— у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (из-за риска развития гемолиза);

— при одновременном применении метотрексата в дозе менее 20 мг в неделю;

— при указаниях в анамнезе на аллергические реакции на тиенопиридины (например, на тиклопидин, празугрел) - возможность перекрестной аллергии.

Способ применения и дозы:

Плагрил А следует принимать 1 раз/сут вне зависимости от приема пищи.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Острый коронарный синдром (ОКС)

Лечение начинают как можно раньше после появления симптомов. Прием препарата Плагрил А начинают после приема однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг/сут, а при *остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST* - в сочетании с тромболитиками или без них. Поскольку применение АСК в более высоких дозах связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза АСК не должна превышать 100 мг. При *остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST* у **пациентов старше 75 лет** лечение клопидогрелом следует начинать без приема его нагрузочной дозы.

У пациентов с *ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q)* максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3 месяцу лечения. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 месяцев.

У пациентов с *острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST* лечение следует продолжать не менее 4 недель.

Фибрилляция предсердий

Препарат Плагрил А следует принимать 1 раз/сут после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов.

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз клопидогрела (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

Безопасность и эффективность у **детей** до настоящего времени не установлена.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция режима дозирования не требуется.

Терапевтический опыт применения препарата ограничен применением у **пациентов с умеренно выраженными заболеваниями печени**, которые могут иметь склонность к развитию геморрагического диатеза. Поэтому при применении препарата Плагрил А у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Имеется ограниченный терапевтический опыт применения препарата у **пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности**. Поэтому при применении препарата Плагрил А у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Побочное действие:

Безопасность клопидогрела в клинических исследованиях была изучена более чем у 44 000 пациентов, в т.ч. более чем у 12 000 пациентов, принимавших его в течение года или более, и у 30 000 пациентов, принимавших одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту; в клиническом исследовании CURE безопасность клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой была оценена у более 6200 пациентов, принимавших их в течение 1 года и более.

Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты (НЭ), наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A и при постмаркетинговом применении комбинации клопидогрел+ацетилсалициловая кислота, клопидогрела в качестве монотерапии и ацетилсалициловой кислоты в качестве монотерапии.

Частота возникновения побочных эффектов определялась 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 НЭ по имеющимся данным не представляется возможным.

[1]НЭ, которые наблюдались при применении комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты;

[2] НЭ, которые наблюдались при применении клопидогрела;

[3] НЭ, которые наблюдались при применении ацетилсалициловой кислоты.

Со стороны свертывающей системы крови: кровотечения, в т.ч. пурпура/кровоподтеки; носовые кровотечения; гематурия; кровоизлияния в ткани кожи, в кости и мышцы; гематомы; кровоизлияния в полость суставов (гемартрозы), в конъюнктиву, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза; кровотечения из дыхательных путей, кровохарканье; кровотечения из операционной раны; внутричерепные кровоизлияния (геморрагический инсульт); кровотечения из ЖКТ, забрюшинные кровоизлияния.

Кровотечения и кровоизлияния были наиболее часто наблюдавшимися нежелательными явлениями в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата, главным образом, они возникали в течение первого месяца лечения.

Часто - большие кровотечения[1] [угрожающие жизни кровотечения, требующие переливания 4 и более единиц крови; другие большие кровотечения, требующие переливания 2-3 единиц крови; не угрожающие жизни большие кровотечения (по данным исследования COMMIT развитие больших нецеребральных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний наблюдалось нечасто)][1]; малые кровотечения (по данным исследования ACTIVE-A развитие малых кровотечений наблюдалось очень часто)[1], кровотечения в месте пункции сосудов[1,2]; кровоподтеки[2]; гематомы[2]. Частота больших кровотечений при применении комбинации клопидогрел+ацетилсалициловая кислота зависела от дозы ацетилсалициловой кислоты (<100 мг - 2.6%; 100-200 мг - 3.5%, > 200 мг - 4.9%), так же, как и их частота при применении одной АСК (< 100 мг - 2.0%, 100-200 мг - 2.3%, >200 мг - 4.0%), У пациентов, прекративших лечение более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев больших кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4.4% при приеме клопидогрела+ацетилсалициловой кислоты против 5.3% при приеме одной ацетилсалициловой кислоты). У пациентов, остававшихся на антиагрегантной терапии в течение последних 5 дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих кровотечений после вмешательства составляла 9.6% (клопидогрел+ацетилсалициловая кислота) и 6.3% (только ацетилсалициловая кислота). Нечасто - кровотечения с летальным исходом[1]; угрожающие жизни кровотечения [кровотечения со снижением гемоглобина крови более чем на 5 г/дл (по данным клинического исследования CLARITY наблюдались часто)[1]; кровотечения, требующие хирургического вмешательства[1]; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты) (по данным клинического исследования CLARITY наблюдались часто)[1]; кровотечения, требующие введения инотропных препаратов][1]; тяжелые кровотечения (наиболее часто наблюдались пурпура, носовые кровотечения; реже встречались гематурия и внутриглазные кровоизлияния, главным образом, конъюнктивальные)[2]. Редко - внутриглазные кровоизлияния со значительным ухудшением зрения[1], забрюшинные кровоизлияния[1]. Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - серьезные случаи кровотечений[2], главным образом, кровоизлияний в ткани кожи[2], в кости, мышцы и полость суставов (гемартроз)[2], в глазные ткани (конъюнктивальные,

во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза)[2], кровотечения из дыхательных путей[2], кровохарканье[2], носовые кровотечения[2], гематурия[2], кровотечения из операционной раны[2]; внутричерепные кровоизлияния[3], включая случаи со смертельным исходом[3], особенно у пациентов пожилого возраста; другие случаи кровотечений со смертельным исходом (в частности, кровотечения из ЖКТ и забрюшинные кровоизлияния)[2].

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови ≤ 80×10^9/л, но > 30×10^9/л[1]; лейкопения[1]; уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови[1], эозинофилия[1], удлинение времени кровотечения[1]; редко - нейтропения[1], включая тяжелую нейтропению (<0.45×10^9/л)[1] (хотя риск миелотоксического действия при применении клопидогрела является достаточно низким, его возможность следует учитывать, когда у пациента, принимающего клопидогрел, развивается лихорадка и другие инфекционные проявления); очень редко - апластическая анемия[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови ≤ 30×10^9/л[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - тромбоцитопения[3], гемолитическая анемия у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы[3], агранулоцитоз[2,3], апластическая анемия[2,3]/панцитопения[2,3], бицитопения[3], нарушения костномозгового кроветворения[3], нейтропения[3], лейкопения[3], гранулоцитопения[3], анемия[1], приобретенная гемофилия А[2], тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)[2].

Со стороны нервной системы: нечасто - головная боль[1], головокружение[1] и парестезии[1]; редко - вертиго[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - изменения вкусовых ощущений[2].

Со стороны пищеварительной системы: часто - желудочно-кишечные кровотечения[1], диспепсия[1], абдоминальные боли[1], диарея[1]; нечасто - тошнота[1], гастрит[1], метеоризм[1], запор[1], рвота[1], язва желудка[1] и язва двенадцатиперстной кишки[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - колит[2,3] (включая язвенный или лимфоцитарный колит)[2], панкреатит[2], стоматит[2], эзофагит[3], язвенная перфорация пищевода[3], эрозивный гастрит[3], эрозивный дуоденит[3], язва или язвенная перфорация желудка и/или двенадцатиперстной кишки[3], симптомы поражения верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия[3], язвы тонкого кишечника (тощая и подвздошная кишка)[3] и толстого кишечника (ободочная и прямая кишка)[3], перфорация кишечника[3] (эти реакции могут сопровождаться или не сопровождаться кровотечением и могут возникать при применении любой дозы ацетилсалициловой кислоты, а также у пациентов, как имеющих предостерегающие симптомы и анамнез серьезных желудочно-кишечных осложнений, так и их не имеющих), острый панкреатит, обусловленный реакцией гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту[3].

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - гепатит (неинфекционной природы)[2], острая печеночная недостаточность[2], повышение активности печеночных ферментов[3], поражение печени, главным образом гепатоцеллюлярное[3], хронический гепатит[3].

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожная сыпь[1], зуд[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - макуло-папулезная, эритематозная или эксфолиативная кожная сыпь[2], зуд[2], буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)[2], острый генерализованный экзантематозный пустулез[2], экзема[2], плоский лишай[2], фиксированная кожная сыпь (единичные или множественные изменения кожи, обычно в виде эритематозных бляшек округлой или овальной формы, появляющихся в одном и том же месте при очередном приеме препарата)[3].

Аллергические реакции: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - крапивница[2], ангионевротический отек[2], синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)[2].

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - анафилактоидные реакции[2], сывороточная болезнь[2], перекрестные реакции гиперчувствительности с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел)[2], анафилактический шок[3], усиление симптомов пищевой аллергии[3].

Со стороны психики: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)- спутанность сознания[2], галлюцинации[2].

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - васкулит[2,3], включая пурпуру Шенлейн-Геноха[3], снижение АД[2], синдром Коуниса (аллергический коронарный синдром), обусловленный реакцией гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту[3].

Со стороны дыхательной системы: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - бронхоспазм[2], интерстициальный пневмонит[2], эозинофильная пневмония[2], некардиогенный отек легких при хроническом приеме препарата, связанный с реакцией гиперчувствительности[3].

Со стороны костно-мышечной системы: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - артралгия[2], артрит[2], миалгия[2].

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - гломерулопатия, включая гломерулонефрит[2], почечная недостаточность[3], острое нарушение функции почек (особенно у пациентов с существовавшей ранее почечной недостаточностью, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, нефритическим синдромом или у пациентов, одновременно принимающих диуретики)[3].

Со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - гинекомастия[2].

Со стороны обмена веществ: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - гипогликемия[3], подагра[3].

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - потеря слуха[3], шум в ушах[3].

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени[2], увеличение концентрации креатинина в крови[2].

Общие реакции: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - лихорадка[2].

Передозировка:

Симптомы и лечение передозировки клопидогрела

Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

При появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

Симптомы и лечение передозировки ацетилсалициловой кислоты

Умеренная степень передозировки: головокружение, звон в ушах, головные боли, спутанность сознания и симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и боли в области желудка).

При выявлении симптомов *тяжелой* интоксикации возникают тяжелые нарушения кислотно-основного состояния. Первоначально возникающая гипервентиляция приводит к развитию дыхательного алкалоза. Затем развивается дыхательный ацидоз как следствие ингибирующего влияния дыхательного алкалоза на дыхательный центр. Также вследствие присутствия салицилатов в крови развивается метаболический ацидоз. Кроме этого появляются следующие *симптомы*: гипертермия и обильное потоотделение, приводящее к дегидратации, двигательное беспокойство, судороги, галлюцинации и развитие гипогликемии. Угнетение нервной системы может привести к развитию комы, коллапсу и остановке дыхания. Летальная доза ацетилсалициловой кислоты 25-30 г. Плазменная концентрация салицилата свыше 300 мг/л (1.67 ммоль/л) подтверждает наличие интоксикации. При острой и хронической передозировке АСК может развиться некардиогенный отек легких. При выявлении симптомов тяжелой передозировки требуется госпитализация.

При умеренной интоксикации можно попытаться искусственно вызвать рвоту, в случае неудачи рекомендуется промывание желудка. После этого следует принять внутрь (если пациент может глотать) или ввести в желудок через зонд активированный уголь (адсорбент) и солевое слабительное. С целью форсированного ощелачивания мочи для ускорения выведения салицилатов показано в/в капельное введение 250 ммоль натрия бикарбоната в течение 3 ч под контролем pH мочи и кислотно-основного состояния. Предпочтительным лечением тяжелой передозировки является гемодиализ или перитонеальный диализ. При необходимости проводится симптоматическое лечение других проявлений интоксикации.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Диагнозы

- Бессонница
- Болезнь Альцгеймера
- Болезнь Паркинсона (паркинсонизм)
- Боли в спине

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Тромболитические средства

Безопасность совместного применения клопидогрела, *фибринспецифических или нефибринспецифических тромболитических средств и гепарина* была проанализирована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических препаратов и гепарина с АСК. В связи с недостаточностью клинических данных по совместному применению препарата Плагрил А и тромболитических препаратов следует соблюдать осторожность при их одновременном назначении.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

Между ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa и препаратом Плагрил А возможно фармакодинамическое взаимодействие, что требует осторожности при их одновременном применении у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях).

Гепарин

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между препаратом Плагрил А и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, что может увеличивать риск развития кровотечений и требует осторожности при их совместном применении.

Непрямые антикоагулянты

Одновременный прием клопидогрела и пероральных антикоагулянтов может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется. Клопидогрел в дозе 75 мг не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения МНО у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличит риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз.

НПВП

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Поэтому применение НПВП, в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с препаратом Плагрил А не рекомендуется.

Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что ибупрофен (при однократном приеме в дозе 400 мг в период времени между 8 ч до и 30 мин после непосредственного приема АСК в дозе 81 мг в форме немедленного высвобождения) может иигибировать эффект низких доз АСК на агрегацию тромбоцитов. Однако при нерегулярном приеме ибупрофен не оказывает каких-либо клинически значимых эффектов на антиагрегантное действие АСК.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Т.к. СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом следует проводить с осторожностью.

Другая комбинированная терапия с клопидогрелом

Сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP2C9. Т.к. клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19 ожидается, что применение лекарственных средств, которые ингибируют активность этого изофермента, может приводить к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C9. Сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол. Одновременное применение с клопидогрелом ингибиторов протоновой помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола), не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо применение ингибиторов протоновой помпы одновременно с приемом препарата ПлагрилА, то следует применять ингибитор протонной помпы с незначительным влиянием на активность изофермента CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяемыми лекарственными средствами с целью изучения возможного фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия, которые показали, что:

- при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими этими лекарственными средствами, принимаемыми одновременно, клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;

- одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;

- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;

- антацидные лекарственные средства не уменьшали абсорбцию клопидогрела;

- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9, что может приводить к повышению концентраций в плазме крови некоторых лекарственных препаратов, например, фенитоина, толбутамида и некоторых НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9.

Другая комбинированная терапия с АСК

Сообщалось о взаимодействии АСК со следующими лекарственными препаратами.

АСК может подавлять урикозурический эффект *урикозурических лекарственных препаратов (бензбромарон, пробенецид, сульфинпиразон)* из-за конкуренции с мочевой кислотой на уровне выведения.

Метотрексат, принимаемый в дозах более 20 мг/неделя, следует применять с осторожностью в сочетании с препаратом Плагрил А, т.к. АСК в составе препарата может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что в свою очередь способствует увеличению его миелотоксического действия.

Метамизол при одновременном применении с АСК может уменьшить влияние АСК на агрегацию тромбоцитов. Поэтому эту комбинацию следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих низкие дозы АСК для кардиопротективного действия.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении салицилатов и *ацетазоламида* из-за повышения риска развития метаболического ацидоза.

Возможно взаимодействие *ингибиторов АПФ, ацетазоламида, противосудорожных препаратов (фенитоин и вальпроевая кислота), бета-адреноблокаторов, диуретиков и гипогликемических препаратов для приема внутрь* с АСК, применяемой в высоких (противовоспалительных) дозах.

При применении АСК и при хроническом употреблении больших количеств этанола (алкоголя) увеличивается риск развития кровотечений.

Другое взаимодействие с клопидогрелом и АСК

Ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, гиполипидемические препараты, вазодилататоры, гипогликемические препараты (в т.ч. инсулин), противоэпилептические препараты, гормонозаместительная терапия и блокаторы рецепторов гликопротеина GPIIb/IIIa: в клинических исследованиях по применению клопидогрела в комбинации с АСК в поддерживающих дозах ≤325 мг, проведенных с участием более чем 30 000 пациентов, не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия.

Особые указания и меры предосторожности:

Кровотечения и нарушения со стороны крови

В связи с риском развития кровотечения и нарушений со стороны крови 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.

В связи с наличием в составе препарата Плагрил А двух антиагрегантных средств его следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, обусловленному травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, получающих НПВП (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и тромболитические средства. Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в т.ч. скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства. Одновременное применение препарата Плагрил А с непрямыми антикоагулянтами не рекомендуется, т.к. это может усилить интенсивность кровотечений, поэтому за исключением особых редких клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией или другими показаниями к назначению аитикоагулянтов непрямого действия) совместное применение препарата Плагрил А и варфарина не рекомендуется.

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство и при этом нет необходимости в достижении антитромботического эффекта, то за 7 дней до операции Плагрил А следует отменить. Плагрил А увеличивает время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию кровотечений, особенно кровотечений из ЖКТ и внутриглазных кровоизлияний. Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме препарата Плагрил А для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, чем обычно, и что в случае развития у них любых необычных по локализации и продолжительности кровотечеиий следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любым предстоящим хирургическим вмешательством и перед тем, как приступить к приему любого нового лекарственного препарата, пациенты должны информировать врача (в т.ч. стоматолога) о лечении препаратом Плагрил А.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Очень редко после применения клопидогрела отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (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.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающемся или не сопровождающемся кровотечением, следует рассмотреть вопрос о развитии приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистом по этому заболеванию и прекратить прием клопидогрела.

Перекрестные аллергические и/или гематологические реакции между тиенопиридинами

У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел), т.к. сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами. 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.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным ишемическим преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих повышенный риск развития ишемического осложнения, комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела увеличивает возможность развития больших кровотечений. Поэтому у таких пациентов Плагрил А следует применять с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от его применения.

Влияние на ЖКТ

Плагрил А следует применять с осторожностью у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе или у пациентов с даже незначительными симптомами со стороны верхних отделов ЖКТ, которые могут быть проявлениями язвенных поражений желудка, способных привести к желудочному кровотечению.

При лечении препаратом Плагрил А в любой момент могут возникнуть симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия, изжога, тошнота, рвота и желудочно-кишечное кровотечение. Несмотря на то, что при лечении препаратом Плагрил А незначительные побочные эффекты со стороны ЖКТ, такие как диспептические расстройства, встречаются часто, врач всегда в этих случаях должен исключать изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, даже при отсутствии в анамнезе патологии со стороны ЖКТ.

Функциональная активность изофермента CYP2C19

У пациентов с низкой метаболической активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела, уменьшается его эффект на функцию тромбоцитов. Поэтому такие пациенты с острым коронарным синдромом или подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству и принимающие клопидогрел могут иметь большую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной активностью изофермента CYP2C19.

Прочее

Возможно наличие взаимосвязи между ацетилсалициловой кислотой и возникновением опасного для жизни синдрома Рейе (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности), обычно наблюдавшегося в продромальном периоде инфекций у детей.

В связи с наличием в составе препарата ацетилсалициловой кислоты препарат Плагрил А следует назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы под тщательным медицинским наблюдением (из-за риска развития гемолиза).

Препарат содержит касторовое масло гидрогенизированное, что может вызвать желудочное расстройство или диарею.

В связи с наличием в составе препарата АСК во время приема препарата Плагрил А пациенты должны быть предупреждены об увеличении риска развития кровотечения при хроническом употреблении больших количеств алкоголя.

Препарат Плагрил А не рекомендуется принимать пациентам с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, с дефицитом лактазы или с синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Плагрил А не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако в случае возникновения у пациента неблагоприятных побочных реакций

со стороны нервной системы и психики возможно снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, что может препятствовать занятию такими видами деятельности. В таких случаях вопрос о возможности выполнения потенциально опасных видов деятельности должен решать врач.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Plagril_A