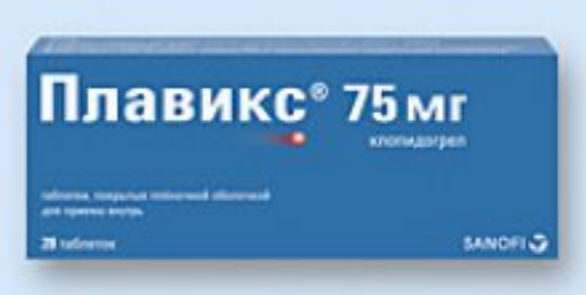
Плавикс



Код АТХ:

- B01AC04

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Клопидогрел

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с гравировкой "75" на одной стороне и "I I7I" - на другой.

	1 таб.
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 содержание 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.

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антиагрегант. Представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с $P2Y_{12}$-рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса гликопротеина IIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

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

Т.к. образование активного метаболита происходит при участии изоферментов системы Р450, некоторые из которых отличаются полиморфизмом или ингибируются другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное подавление 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.

Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности, при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

Клиническое исследование ACTIVE-A, показало, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (по сравнению с приемом только одной ацетилсалициловой кислоты) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне ЦНС или сосудистой смерти, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта. Эффективность приема клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой выявлялась рано и сохранялась до 5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, было в основном за счет большего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболии вне ЦНС или сосудистой смерти. Кроме того, прием клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

Фармакокинетика

Всасывание

При однократном и повторном приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро абсорбируется.

После приема внутрь в разовой дозе 75 мг средние значения C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови достигается 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 в широком диапазоне концентраций.

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 метаболитов), второй - через изоферменты системы цитохрома Р450. 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 метаболизм по этому пути осуществляется при участии изоферментов CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях in vitro, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, агрегацию тромбоцитов.

C_{max} активного метаболита клопидогрела после приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает C_{max} после 4 дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. При этом при приеме 300 мг клопидогрела C_{max} достигается в течение приблизительно 30-60 мин.

Выведение

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C-меченного клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется с мочой и приблизительно 46% - с калом. После однократного приема внутрь в дозе в 75 мг $T_{1/2}$

клопидогрела составляет примерно 6 ч. После в однократной дозе и повторных дозах $T_{1/2}$ основного циркулирующего 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. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2%, у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%. Для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19 существуют соответствующие тесты.

По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) и по данным мета-анализа шести исследований (335 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 по сравнению с добровольцами с высокой 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 было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью метаболизма с помощью изофермента CYP2C19, 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.

Проведенные до настоящего времени клинические исследования не имели достаточного объема выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у пациентов пожилого возраста, детей, пациентов с заболеваниями почек и печени не изучена.

Показания к применению:

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).

Относится к болезням:

- Аритмия
- Инсульт
- Инфаркт миокарда
- Ишемический инсульт

- Миокардит
- Окклюзия
- Стенокардия
- Тромбоз
- Тромбоэмболия
- Фибрилляция предсердий
- Фиброз

Противопоказания:

— 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);

— повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных компонентов препарата.

С *осторожностью* назначают препарат при умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения); 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 НПВС); 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, НПВС, в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2, или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС); 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.

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 препаратом Плавикс 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)

Плавикс назначают однократно в дозе 75 мг 1 раз/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У **пациентов в возрасте старше 75 лет** лечение Плавиксом 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)

Плавикс назначают 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.

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 проявления.

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.

Побочное действие:

Безопасность клопидогрела была исследована более чем у 44 000 пациентов, в т.ч. более чем у 12 000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сут в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты (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 у 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 - 2.0%; 100-200 мг - 2.3%; >200 мг - 4%).

У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства (4.4% в группе клопидогрел+АСК и 5.3% в группе плацебо+АСК). У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних 5 дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9.6% (в группе клопидогрел+АСК) и 6.3% (в группе плацебо+АСК).

В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых, как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением гемоглобина >5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел+АСК и плацебо+АСК) была сопоставимой (1.3% против 1.1% в группе клопидогрел+АСК и группе плацебо+АСК, соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.

Частота возникновения фатальных кровотечений (0.8% против 0.6%) и внутричерепных кровоизлияний (0.5% против 0.7%) при лечении клопидогрел+АСК и плацебо+АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.

В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0.6% в группе клопидогрел+АСК и 0.5% в группе плацебо+АСК).

В клиническом исследовании 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%).

Со стороны системы кроветворения

В исследовании CAPRIE тяжелая нейтропения (<0.45×10^9/л) наблюдалась у 4 пациентов (0.04%), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0.02%), принимавших АСК.

У 2 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 (<80-10%) составила 0.2% у пациентов, принимавших клопидогрел и 0.1% у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов <30-10%.

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%), неизвестная частота (определить частоту возникновения побочного действия по имеющимся данным не представляется возможным).

Со стороны нервной системы: нечасто - головная боль, головокружение, парестезия; редко - вертиго.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диспепсия, боль в животе, диарея; нечасто - тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.

Дерматологические реакции: нечасто - сыпь, зуд.

Со стороны системы кроветворения: нечасто - снижение количества тромбоцитов в периферической крови, лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия.

Со стороны свертывающей системы крови: нечасто - увеличение времени кровотечения.

Постмаркетинговый опыт применения препарата

Геморрагические нарушения: неизвестная частота - случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечения из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечений и забрюшинных кровоизлияний).

Со стороны системы кроветворения: неизвестная частота - агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия/панцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), приобретенная гемофилия А.

Аллергические реакции: неизвестная частота - анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел).

Психические нарушения: неизвестная частота - спутанность сознания, галлюцинации.

Со стороны нервной системы: неизвестная частота - нарушения вкусового восприятия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: неизвестная частота - васкулит, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: неизвестная частота - бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: неизвестная частота - колит (в т.ч. язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит, гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.

Дерматологические реакции: неизвестная частота - макуло-папулезная, эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными (DRESS-синдромом), экзема, плоский лишай.

Со стороны костно-мышечной системы: неизвестная частота - артралгия, артрит, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: неизвестная частота - гломерулонефрит.

Общие расстройства: неизвестная частота - лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: неизвестная частота - отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.

Передозировка:

Симптомы: удлинение времени кровотечения и последующие осложнения в виде развития кровотечений.

Лечение: при возникновении кровотечения должна быть проведена соответствующая терапия. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. Специфического антидота нет.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Т.к. не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека, и вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по применению клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела при беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, применение препарата настоятельно необходимо.

Период лактации (грудного вскармливания)

В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрел в грудное молоко кормящей женщины, неизвестно. Т.к. многие лекарственные препараты могут выделяться с грудным молоком и оказывать неблагоприятное воздействие на грудного ребенка, то лечащий врач, исходя из важности применения препарата Плавикс для матери, должен рекомендовать ей или прекратить применение препарата, или принимать препарата, но отказаться от грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Хотя прием клопидогрела в дозе 75 мг/сут не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата 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.

Применение блокаторов GPIIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях).

АСК не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием АСК по 500 мг 2 раза/сут в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Между клопидогрелом и АСК возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК до 1 года.

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 антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между препаратом Плавикс и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений (при данной комбинации требуется осторожность).

Безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических препаратов и гепарина была изучена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК.

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 НПВС в настоящее время неизвестно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВС (назначение НПВС, в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2, совместно с клопидогрелом требует осторожности).

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

Другие лекарственные взаимодействия

Т.к. клопидогрел метаболизируется с образованием активного метаболита частично при участии изофермента CYP2C19, применение препаратов, ингибирующих данный изофермент, может привести к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения с клопидогрелом сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19. Сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол.

Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом ингибиторов протоновой помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразол, эзомепразол). Если ингибиторы протоновой помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протоновой помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол и лансопразол.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами

с целью изучения возможного фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия, которые показали следующее:

— при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами 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 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 лекарственных препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВС, которые метаболизируются при участии изофермента CYP2C9.

В клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия клопидогрела с ингибиторами АПФ, диуретиками, β-адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, гиполипидемическими средствами, коронарными вазодилататорами, гипогликемическими средствами (в т.ч. инсулином), противоэпилептическими средствами, препаратами для гормонозаместительной терапии, с блокаторами GPIIb/IIIa-рецепторов.

Особые указания и меры предосторожности:

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель терапии 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 гематологических побочных эффектов в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить АЧТВ, количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел, также 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, НПВС (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения, поэтому, следует соблюдать осторожность при совместном применении клопидогрела и варфарина.

При планируемых хирургических вмешательствах и при отсутствии необходимости антитромбоцитарного эффекта курс лечения клопидогрелом следует прекратить за 5-7 дней до операции.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения, поэтому препарат следует применять 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, НПВС) у пациентов, получающих клопидогрел, следует применять с осторожностью.

Пациентов следует предупредить 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, им 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 приема клопидогрела (иногда даже непродолжительного) были отмечены случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с либо неврологической симптоматикой, нарушениями функции почек или лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим принятия неотложных мер, 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 частоту 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 прекратить применение клопидогрела и наблюдаться и лечиться специалистами по данному заболеванию.

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 клопидогрела в обычно рекомендуемых дозах при остром коронарном 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, которые могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении клопидогрела в более высоких дозах у пациентов с низкой активностью CYP2C19.

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 вызвать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергичесикие и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат из этой группы. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.

В период лечения необходимо контролировать функциональную активность печени. При тяжелых поражениях печени следует учитывать риск развития геморрагического диатеза.

Применение клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (т.к. отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат Плавикс не оказывает существенного влияния на способность к управлению автотранспортом или занятиям другими потенциально опасными видами деятельности.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью* назначают препарат при почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения).

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* назначают препарат при умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения).

Противопоказано применение при печеночной недостаточности тяжелой степени.

Применение в пожилом возрасте

У пациентов в возрасте старше 75 лет лечение Плавиксом следует начинать без приема нагрузочной дозы.

Применение в детском возрасте

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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