**ИНСТРУКЦИЯ**

**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ПЛАГРИЛ®**

**Регистрационный номер**: **ЛСР-005821/09**

**Торговое наименование:** Плагрил®

**Международное непатентованное наименование:** клопидогрел

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Действующее вещество*: клопидогрела гидросульфат (форма-I) 97,875 мг, эквивалентно 75 мг клопидогрела.

*Вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 112) 211,125 мг, маннитол 58,0 мг, кроскармеллоза натрия 12,0 мг, кремния диоксид коллоидный 2,0 мг, магния стеарат 4,0 мг; *пленочная оболочка:* опадрай розовый 03В54202 (гипромеллоза 62,50 %, титана диоксид 30,60 %, макрогол 400 6,25 %, краситель железа оксид красный 0,65 %) 13,475 мг.

**Описание**

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета,
с тиснением «C 127» на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** антиагрегантное средство

**Код АТХ**: B01АC04

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y12 рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (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.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60 %. После прекращения приема 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 центральной нервной системы (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, в основном происходило за счет большего снижения 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 тромбоэмболий вне ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, прием клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой снижал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

При однократном и повторном приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.

Средние значения максимальной концентрации (Сmах) неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 минут после приема препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела в мочу его абсорбция составляет примерно 50 %.

*Распределение*

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

*Метаболизм*

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый, осуществляемый с помощью эстераз, приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты
(85 % от циркулирующих метаболитов), а второй путь осуществляется с помощью изоферментов цитохрома Р450. Первоначально клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. *In vitro* этот активный метаболит образуется главным образом с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3А4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в *in vitro* исследованиях, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, их агрегацию.

Максимальная концентрация (Сmах) активного метаболита клопидогрела, после однократного приема его нагрузочной дозы 300 мг, в 2 раза превышает таковую после 4-х дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. Сmax достигается в течение приблизительно
30-60 минут.

*Выведение*

В течение 120 ч после приёма внутрь человеком 14С-меченого клопидогрела около 50 % радиоактивности выделяется через почки с мочой и приблизительно 46 % радиоактивности выводится через кишечник с каловыми массами. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг период полувыведения (T1/2) клопидогрела составляет примерно 6 ч. После 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. 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 %. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19.

По данным перекрестного исследования (40 добровольцев), в которое вошли 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 не выявлено. 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 с 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 шести исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19, у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 28 %, а у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 – на 72 %, в то время как ИАТ было снижено с различиями в ИАТ, 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, a 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 пациентами 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 исследованиях CURE, CLARITY, ACTIVE-A и одном из когортных исследований (Trenk) не наблюдалось увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от интенсивности CYP2C19-метаболизма.

*Отдельные группы пациентов*

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих группах не изучалась.

Пациенты пожилого возраста

У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не выявлено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Коррекция дозы у лиц пожилого возраста не требуется.

Дети

Данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина 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 в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

После десятидневного приема клопидогрела ежедневно 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 значение генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.

**Показания для применения**

***Вторичная профилактика атеротромботических осложнений***

*У взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или 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);

- 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).*

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата.

- Тяжелая печеночная недостаточность.

- Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.

- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

- Беременность и период грудного вскармливания (*см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»*).

- Детский 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 средств, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (таких как ацетилсалициловая кислота [АСК] и нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП]).

- У пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также у пациентов, получающих лечение АСК, гепарином, варфарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIа, НПВП, в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а также другими лекарственными средствами, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (*см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»*).

- При одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) (*см. раздел* *«Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*).

- У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (*см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»*).

- При указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций, *см. раздел «Особые указания»*).

- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при сочетании с АСК, *см. раздел «Особые указания»*).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

***Беременность***

Исследования на животных не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Так как не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека, и вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо.

***Период грудного вскармливания***

В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека – неизвестно. Так как многие лекарственные средства могут экскретироваться в грудное молоко и оказывать неблагоприятное воздействие на грудного ребенка, то лечащий врач, исходя из важности приема препарата Плагрил® для матери, должен рекомендовать ей или прекратить прием препарата, или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания.

**Способ применения и дозы**

Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

***Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий***

Препарат следует принимать по 75 мг один раз в сутки.

***Вторичная профилактика 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 (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой)***

Лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом поддерживающей дозы 75 мг один раз в сутки (в сочетании с АСК в дозах 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз АСК связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза АСК не должна превышать 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 месяцев, а максимальный благоприятный эффект наблюдался к третьему месяцу лечения.

***Вторичная профилактика атеротромботических осложнений 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)***

Клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с АСК в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, четырех недель. Эффективность применения комбинации клопидогрела и АСК при этом показании свыше 4-х недель не изучалась.

***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)***

Клопидогрел следует принимать один раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать прием АСК (75-100 мг/сутки).

***Пропуск приема очередной дозы***

- Если прошло менее 12 часов после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем следующие дозы принимать в обычное время.

- Если прошло более 12 часов после пропуска приема очередной дозы, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу).

***Особые группы пациентов***

*Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19*

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (*см. раздел «Фармакокинетика»*). 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.

*Лица пожилого возраста*

У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет), при сравнении с молодыми добровольцами, не отмечено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Коррекции дозы для лиц пожилого возраста не требуется.

*Дети*

Отсутствует опыт применения препарата у детей.

*Пациенты с нарушением функции почек*

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (25 %) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако, удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг в сутки. Кроме этого, у всех пациентов была хорошая переносимость препарата.

*Пациенты с нарушением функции печени*

После ежедневного в течение 10 дней приёма клопидогрела в суточной дозе 75 мг 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 (*см. раздел «Фармакогенетика»*). 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 исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с 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**

***Данные, полученные в клинических исследованиях***

Безопасность клопидогрела изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе более чем у 12000 пациентов получавших лечение в течение года или более. В целом, переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг/сутки, 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 2,0 % и 2,7 %, соответственно, в том числе 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 желудочно-кишечный тракт 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: 4,0 %).

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 пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6 % (клопидогрел + АСК) и 6,3 % (плацебо + АСК).

В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых, как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением гемоглобина> 5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел + АСК и плацебо + АСК) была сопоставимой в обеих группах лечения
(1,3 % против 1,1 % в группе клопидогрел + АСК и группе плацебо + АСК, соответственно).

Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.

Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при лечении клопидогрел + АСК и плацебо + АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.

В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (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 желудочно-кишечного тракта (3,5 % против 1,8 %). В группе клопидогрел + АСК внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо + АСК (1,4 % против 0,8 %, соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1,1 % против 0,7 %) и геморрагического инсульта (0,8 % против 0,6 %).

*Нарушения со стороны крови*

В исследовании CAPRIE тяжелая нейтропения (< 0,45х109/л) наблюдалась у 4 пациентов
(0,04 %), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02 %), принимавших АСК.

У двух из 9599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приеме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении.

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.

Частота возникновения тяжелой тромбоцитопении (<80х109/л) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел, и 0,1 % у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов ≤ 30x109/л.

В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.

*Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE- A*

Частота нежелательных реакций, которые наблюдались во время проведения вышеуказанных клинических исследований, представлена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥ 10 %); часто (≥ 1 % и < 10 %); нечасто (≥ 0,1 % и <1 %); редко (≥ 0,01 % и <0,1 %); очень редко (<0,01 %); частота неизвестна – определить частоту возникновения побочного действия по имеющимся данным не представляется возможным.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Нечасто: головная боль, головокружение, парестезия.

Редко: вертиго.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: диспепсия, абдоминальные боли, диарея.

Нечасто: тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Нечасто: сыпь, зуд.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Нечасто: увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови; лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия.

***Постмаркетинговый опыт применения препарата***

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Частота неизвестна: случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечений и забрюшинных кровоизлияний), агранулоцитоза, гранулоцитопении, апластической анемии/панцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), приобретенной гемофилии А.

*Нарушения со стороны сердца*

Частота неизвестна: синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия / аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Частота неизвестна: анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел) [*см. раздел «Особые указания»*].

*Нарушения психики*

Частота неизвестна: спутанность сознания, галлюцинации.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Частота неизвестна: нарушения вкусового восприятия.

*Нарушения со стороны сосудов*

Частота неизвестна: васкулит, снижение артериального давления.

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

Частота неизвестна: бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.

*Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта*

Частота неизвестна: колит (в том числе язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Частота неизвестна: гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Частота неизвестна: макулезно-папулезная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), острый генерализованный экзематозный пустулез, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Частота неизвестна: артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Частота неизвестна: гломерулонефрит.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*

Частота неизвестна: гинекомастия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Частота неизвестна: лихорадка.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Частота неизвестна: отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.

**Передозировка**

***Симптомы передозировки***

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

***Меры по оказанию помощи при передозировке***

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

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

***С лекарственными средствами, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения***

Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Одновременное с клопидогрелом применение лекарственных препаратов, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения, следует проводить с осторожностью.

*С варфарином*

Хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО (международное нормализированное отношение) у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме варфарина и клопидогрела.

*С блокаторами IIb/IIIa-рецепторов*

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия между клопидогрелом и блокаторами IIb/IIIa-рецепторов, их совместное применение требует осторожности, особенно у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) [*см. раздел «Особые указания»*].

*С АСК*

АСК не изменяет ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов эффекта клопидогрела, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием АСК по 500 мг 2 раза в день в течение одних суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Так как между клопидогрелом и АСК возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения, поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность. Тем не менее, в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК (75-325 мг один раз в сутки) до одного года.

*С гепарином*

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых лиц, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение клопидогрела и гепарина требует осторожности.

*С тромболитиками*

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

*С НПВП*

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Однако, в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВП, в настоящее время не известно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому применение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2 в сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (*см. раздел «Особые указания»*).

*С СИОЗС*

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

***С другой одновременно проводимой терапией***

*С сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9*

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, применение лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, может привести к уменьшению образования активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и 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.

Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола) [*см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармакогенетика», раздел «Особые указания»*]. Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует принимать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол или лансопразол.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяемыми лекарственными средствами, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, 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 средства не уменьшали абсорбции клопидогрела;

- фенитоин и толбутамид можно применять одновременно с клопидогрелом (исследование CARPIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 семейства цитохрома Р450;

- ингибиторы АПФ, мочегонные, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в том числе инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

***С лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8***

Было показано, что клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных препаратов, преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций.

**Особые указания**

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе и скрытого.

В связи с риском развития кровотечения и нежелательных эффектов со стороны крови (*см. раздел «Побочное действие»*) в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел, так же как и другие антитромбоцитарные средства, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих АСК, НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIа.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения (*см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*), поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении клопидогрела и варфарина.

Если пациенту предстоит плановая хирургическая операция и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 5-7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных). Препараты, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (такие как АСК, НПВП) у пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять с осторожностью.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения, следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития ТТП, которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих высокий риск развития повторных ишемических осложнений, комбинация АСК и клопидогрела повышает риск развития больших кровотечений. Поэтому такая комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью и только в случае клинической доказанности преимущества от ее применения.

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

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарным синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19. Эти тесты могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью CYP2C19 (*см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармакогенетика», разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы»*).

У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (*см. раздел «Побочное действие»*).

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

В период лечения необходимо контролировать функциональное состояние печени. При тяжелых поражениях печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза. Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (так как отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Препарат Плагрил® не оказывает существенное влияние на способности, необходимые для управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.

По 10 таблеток в ПВХ/ПВДХ/алюминиевом блистере.

По 3, 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

**Условия хранения**

В оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

Д-р Редди’с Лабораторис Лтд., Индия.

Dr.Reddy’s Laboratories Ltd., India

**Адрес места производства**

Formulations Technical Operations-Unit-III, Survey № 41, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal Malkajgiri District, Telangana State, India – 500 090

***Сведения о рекламациях и нежелательных лекарственных реакциях направлять по адресу:***

Представительство фирмы «Д-р Редди’с Лабораторис Лтд.»

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

Тел: +7 (495) 795-39-39

Факс: +7 (495) 795-39-08