

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Деплатт®-75

Регистрационный номер: ЛП-000685

Торговое наименование препарата: Деплатт®-75

Международное непатентованное наименование e: клопидогрел

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: 1 таблетка содержит: *Действующее вещество:* клопидогрела гидросульфат (97,875) эквивалентно клопидогрелу 75 мг; *Вспомогательные вещества:* микроцеллак (лактозы моногидрат 75 % и целлюлоза микрокристаллическая 25 %) 122,875 мг, маннитол 5 мг, гипролоза низкозамещенная 16 мг, макрогол-6000 12,5 мг, масло касторовое гидрогенизированное 2,5 мг, магния стеарат 1,3 мг, кремния диоксид коллоидный 2 мг; *Пленочная оболочка:* гипромеллоза 2910 4,2 мг, краситель железа оксид красный 0,08 мг, титана диоксид 0,52 мг, макрогол-6000 0,4 мг.

Описание

Круглые гладкие двояковыпуклые таблетки с фаской, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе: ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство

Код АТХ: B01AC04

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 активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, подавляя тем самым агрегацию 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 цитохрома P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов (см. подраздел «Фармакогенетика» раздела «Фармакологические свойства»).

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается через 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60 %. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней после прекращения приема клопидогрела.

В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у пациентов мужского и женского пола, 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.

Фармакокинетика

Всасывание. При однократном и курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается в кишечнике. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови неизменного клопидогрела после однократного приема внутрь в дозе 75 мг составляет около 2,2-2,5 нг/мл; время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) составляет примерно 45 минут. По данным экскреции метаболитов клопидогрела почками его абсорбции 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 в широком диапазоне концентраций.

Метаболизм. Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя метаболическими путями: первый путь осуществляется через эстеразы и последующий гидролиз с образованием неактивного

метаболита, производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), а второй путь — через систему цитохрома P450. 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 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя 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 -меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46% радиоактивности — через кишечник. После однократного приема внутрь дозы 75 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) клопидогрела составляет примерно 6 часов. После однократного и курсового приема $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 часов.

Фармакогенетика

Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита — 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством 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, обуславливающие отсутствие или снижение метаболизма, представлены аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции. Фармакокинетическое тестирование позволяет определить генотип с вариабельностью активности изофермента CYP2C19. Возможны также генетические варианты других ферментов системы P450 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, поэтому коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты детского возраста. Данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина (КК) от 5 до 15 мл/мин) после повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было на 25 % 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.

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени после ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Пациенты различной расовой принадлежности. Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный или сниженный метаболизм, отличается у представителей различных расовых групп. Имеющиеся литературные данные по распространенности у представителей монголоидной расы недостаточны для оценки значения влияния генотипов изофермента CYP2C19 на клинические исходы.

Показания к применению

Предотвращение 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 мес) 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 (АСК));

- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика (в комбинации с АСК).

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 (в комбинации с АСК).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.

Тяжелая печеночная недостаточность.

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

Редкие наследственные состояния: непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в связи с наличием лактозы в составе препарата).

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью при следующих состояниях:

- При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения).
- При хронической почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (ограниченный клинический опыт применения).
- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в особенности желудочно-кишечных и внутриглазных), и у пациентов, одновременно принимающих лекарственные препараты, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (таких как АСК и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)).
- 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, пероральными антикоагулянтами, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. раздел «Особые указания»).

- При указании в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) в связи с возможностью развития перекрестных реакций (см. раздел «Особые указания»).
- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при одновременном применении с АСК, см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. подраздел «Фармакогенетика» раздела «Фармакологические свойства», разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»);

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования на животных не выявили прямых или 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 ввиду отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности,

Период грудного вскармливания

Данные об экскреции клопидогрела в грудное молоко женщины отсутствуют.

В исследованиях на животных было показано, что клопидогрел экскретируется в грудное молоко. В качестве меры предосторожности во время лечения препаратом Деplatten®-75 следует прекратить грудное вскармливание

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19:

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт или диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий.

Препарат принимают по 1 таблетке (75 мг) один раз в сутки.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q). Лечение препаратом Депплатт®-75 начинают с однократного приема нагрузочной дозы - 300 мг, а затем принимают по 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с АСК в дозах 75–325 мг/сут). 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 подтверждают целесообразность приема препарата до 12 месяцев, а максимальный благоприятный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST). Клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК в сочетании с тромболитиками или без них. 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 4 недель. Эффективность применения комбинации клопидогрела и АСК при этом показании свыше 4 недель не изучалась.

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия). Клопидогрел следует принимать 1 раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать прием АСК (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 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 более высоких доз (600 мг — нагрузочная доза, затем — 150 мг 1 раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела

(см. «Фармакокинетика»). 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

Дети. Отсутствует опыт применения препарата у детей.

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

Пациенты с нарушением функции почек. Имеется ограниченный терапевтический опыт применения препарата у пациентов с почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести. Поэтому при применении препарата Депплатт®-75 у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Пациенты с нарушением функции печени. Опыт применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью ограничен. После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелым нарушением функции печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Побочное действие

Данные, полученные в клинических исследованиях

Безопасность клопидогрела была 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 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 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% и 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% и 0,5%, соответственно).

Сравнение комбинированной терапии клопидогрелом + 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%; 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 пяти 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 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 клопидогрелом + 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 ($<0,45 \cdot 10^9$ /л) наблюдалась у 4 пациентов (0,04%), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02%), принимавших АСК.

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

появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении.

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии. Частота возникновения тяжелой тромбоцитопении ($<80 \cdot 10^9/\text{л}$) составила 0,2% у пациентов, принимавших клопидогрел, и 0,1% у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9/\text{л}$.

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, ACTIVE-A

Частота нежелательных реакций, которые наблюдались во время проведения вышеуказанных клинических исследований, представлена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто $\geq 10\%$; часто $\geq 1\%$ и $< 10\%$; нечасто $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко $< 0,01\%$; частота неизвестна - определить частоту возникновения нежелательной реакции 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 - кожная 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.

Пострегистрационный 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 иммунной системы: частота неизвестна - анафилактические реакции, сывороточная болезнь, перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел) (см. раздел «Особые указания»).

Психические нарушения: 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 сердца: частота неизвестна - одышка.

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

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 нарушения и реакции 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: передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение: при появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты, связанные с риском кровотечения: существует повышенный риск развития кровотечения из-за возможного аддитивного эффекта. Следует соблюдать осторожность при совместном применении клопидогрела с лекарственными препаратами, связанными с риском кровотечения.

Пероральные 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/сут не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз.

Назначение *ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa* совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»).

Ацетилсалициловая кислота: АСК не изменяет эффекта клопидогрела, ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел усиливает влияние АСК на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом приём 500 мг АСК 2 раза в сутки в течение 1 дня не приводил к существенному увеличению времени кровотечения, вызываемого приёмом 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 одного года.

Гепарин: по данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Совместное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение данной комбинации требует осторожности (см. раздел «Особые указания»).

Тромболитические средства: безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована 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.

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

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, совместное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.

Другая комбинированная терапия с клопидогрелом

Ингибиторы CYP2C19: Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, ингибирующих активность этого изофермента, может приводить к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать совместного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов

изофермента CYP2C19. Сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются, например, омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол, эфавиренз.

Ингибиторы протонной помпы:

Одновременное применения с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например омепразол, эзомепразол) не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо применение ингибиторов протонной помпы одновременно с клопидогрелом, то следует применять ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол и лантопразол.

Нет данных о том, что другие лекарственные препараты, снижающие кислотность желудочного сока, такие как H₂-блокаторы (кроме циметидина, являющегося ингибитором изофермента CYP2C19) или антациды оказывают влияние на антиагрегатные свойства клопидогрела.

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 препаратами, 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 тобутамид можно с безопасностью применять совместно с клопидогрелом (согласно результатам исследования CAPRIE), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с макросомами 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;

Кроме информации, представленной выше, исследований другого лекарственного взаимодействия не проводилось. Тем не менее, пациенты, участвовавшие в клинических исследованиях с клопидогрелом получали ряд других препаратов, включая диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, гиполипидемические средства (в т.ч. с инсулин), коронарные вазодилататоры, противозипелитические средства и блокаторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, без признаков клинически значимого неблагоприятного взаимодействия.

Особые указания

Кровотечения и нарушения со стороны крови

В связи с риском развития кровотечения и нарушений со стороны крови (см. раздел «Побочное действие») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, указывающих на возможность кровотечения, необходимо 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 препараты, следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску развития кровотечения, обусловленному травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, получающих АСК, гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa или НПВП (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2) или СИОЗС или другие лекарственные препараты, связанные с повышенным риском кровотечения (например, пентоксифиллин). Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства. Одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, так как это может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство и при этом нет необходимости в достижении антитромботического эффекта, то за 7 дней до операции прием препарата Деплатт®-75 следует отменить. Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию кровотечений, особенно кровотечений из желудочно-кишечного тракта и внутриглазных кровоизлияний.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме препарата Депплатт®-75 (в сочетании с АСК или без нее) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, чем обычно, и что в случае развития у них любых необычных (по локализации или продолжительности) кровотечений следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любым предстоящим хирургическим вмешательством и перед началом приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) 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, сопровождающимся или не сопровождающимся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистами по данному заболеванию и прекратить прием клопидогрела.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

Прием клопидогрела не рекомендуется в течение первых 7 дней после острого ишемического инсульта (так как отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).

Функциональная активность изофермента CYP2C19

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела, уменьшается его эффект на функцию тромбоцитов. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19.

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, ингибирующих активность этого изофермента, может приводить к уменьшению

концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать совместного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 (см. подраздел «Фармакогенетика» раздела «Фармакологические свойства» и раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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, прасугрел), так как описаны случаи перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел «Побочное действие»). Тиенопиридинами могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения, нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции один из препаратов группы тиенопиридинов, могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг признаков гиперчувствительности у пациентов с известной аллергической реакцией на тиенопиридины.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

Деплатт®-75 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 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.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 75 мг. По 7 или 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги. По 1, 2, 3, 4, 6, 9, 10 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель

Торрент Фармасьютикалс Лтд., Индия/Torrent Pharmaceuticals Ltd., India

Торрент Хаус, Офф Ашрам Роуд, Ахмедабад 380 009, Индия/Torrent House, Off Ashram Road, Ahmedabad 380 009, India

Адрес мест производства:

Торрент Фармасьютикалс Лтд./Torrent Pharmaceuticals Ltd., India

Индрад-382721, Дист. Мехсана, Индия/Indrad-382721, Dist. Mehsana, India

Сведения о рекламациях и нежелательных реакциях направлять по адресу:

Представительство «Торрент Фармасьютикалс Лтд.»:

г. Москва 117418 ул. Новочеремушкинская, д. 61

тел: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89

e-mail: torrent@torrentpharma.ru

Ответственное лицо



Е.П. Гуськова

