



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ _____
Реєстраційне посвідчення
№ _____

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ПЛАВІКС
(PLAVIX®)

Склад:

діюча речовина: клопідогрель;

1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи - 300 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна (з низьким вмістом води, 90 мкм), макрогол 6000, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, олія рицинова гідрогенізована, Опадрі 32К14834, тип II (лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), триацетин, заліза оксид червоний (Е 172)), віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів за виключенням гепарину. Код АТС В01А С04.

Клінічні характеристики.

Показання. Профілактика проявів атеротромбозу:

- у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування – через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування – через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у хворих, у яких діагностовано захворювання периферичних артерій;
- у хворих із гострим коронарним синдромом:
 - без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі в пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою;
 - із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (у хворих, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив). Спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози. Вагітність і період годування груддю. Дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози. Дорослі та хворі літнього віку. Таблетки клопідогрелю 300 мг застосовують як навантажувальну дозу для пацієнтів із гострим коронарним синдромом:

У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинають із застосування одноразової добової навантажувальної дози 300 мг, а потім

застосовують таблетки препарату Плавікс®, які містять 75 мг клопідогрелю, лікування продовжують, застосовуючи підтримувальну дозу 75 мг один раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Плавікс® застосовують незалежно від приймання їжі. Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу АСК 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг один раз на добу, починаючи з одноразової добової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із тромболітиками або без них. Лікування хворих старше 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після реєстрації симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. Користь від комбінації клопідогрелю з АСК понад чотири тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Фармакогенетика.

У осіб із послабленим метаболізмом CYP2C19 спостерігається знижена відповідь на лікування клопідогрелем. Оптимальний режим дозування у осіб із послабленим метаболізмом поки що не встановлений.

Діти та підлітки. Безпека та ефективність застосування препарату дітям та підліткам не встановлені.

Ниркова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції.

Безпека застосування клопідогрелю досліджена на більше ніж на 42 000 пацієнтах, які взяли участь у клінічних дослідженнях (у тому числі більше 9000 осіб, курс лікування яких тривав 1 рік і довше). Клінічно значущі побічні дії, що спостерігалися у дослідженнях CAPRIE, CURE, CLARITY та COMMIT, описані нижче. У дослідженні CAPRIE дія клопідогрелю у дозі 75 мг на добу загалом була порівнянною з дією АСК в дозі 325 мг на добу, незалежно від віку, статі чи раси хворих. Крім даних клінічних досліджень враховувались дані про побічні реакції під час застосування препарату в клінічній практиці.

Кровотеча була поширенішою побічною реакцією, що спостерігалася як в клінічних, так і в постмаркетингових дослідженнях, під час яких вона найчастіше виникала в перший місяць лікування.

Під час дослідження CAPRIE у пацієнтів, які застосовували клопідогрель або АСК, загальна частота кровотечі становила 9,3 %. Частота тяжких випадків становила 1,4 % для клопідогрелю та 1,6 % – для АСК.

У дослідженні CURE частота виникнення тяжких кровотеч під час терапії клопідогрель+АСК залежала від дози АСК (<100 мг: 2,6 %; 100-200 мг: 3,5 %; >200 мг: 4,9 %), так само, як і частота виникнення сильних кровотеч під час застосування плацебо+АСК (<100 мг: 2,0 %; 100-200 мг: 2,3 %; >200 мг: 4,0 %). Ризик кровотеч (небезпечних для життя, тяжких, незначних, інших) знижувався в ході дослідження: 0-1 місяці (клопідогрель: 9,6 %; плацебо: 6,6 %), 1-3 місяці (клопідогрель: 4,5 %; плацебо:

2,3 %), 3-6 місяці (клопідогрель: 3,8 %; плацебо: 1,6 %), 6-9 місяці (клопідогрель: 3,2 %; плацебо: 1,5 %), 9-12 місяців (клопідогрель: 1,9 %; плацебо: 1,0 %). Не спостерігалось підвищення частоти виникнення тяжкої кровотечі в групі клопідогрель + АСК протягом 7 днів після операції з приводу коронарного шунтування у пацієнтів, які припинили лікування раніше ніж за п'ять днів до операції (4,4 % клопідогрель+АСК проти 5,3 % плацебо+АСК). Серед пацієнтів, які продовжували лікування протягом п'яти днів до операції з приводу коронарного шунтування, частота кровотеч була 9,6 % у групі, яка приймала клопідогрель+АСК і 6,3 % – у групі, яка приймала плацебо+АСК.

Під час дослідження CLARITY спостерігалось загальне підвищення частоти виникнення кровотечі у групі, яка приймала клопідогрель + АСК (17,4 %) порівняно з групою, яка отримувала плацебо + АСК (12,9 %). Частота виникнення тяжкої кровотечі була близькою в обох групах (1,3 % проти 1,1 % у групах, що застосовувала клопідогрель + АСК та плацебо + АСК відповідно). Ця величина була стійкою у підгрупах хворих, які відзначалися за висхідними параметрами і типом фібринолітичної терапії або лікування гепарином.

Під час дослідження COMMIT загальна частота виникнення тяжкої нецеребральної кровотечі була низькою і подібною в обох групах (0,6 % проти 0,5 % у групах пацієнтів, які отримували клопідогрель + АСК та плацебо + АСК відповідно).

Побічні ефекти, які спостерігалися під час клінічних досліджень або при застосуванні засобу в клінічній практиці, наведені у таблиці нижче. Побічні реакції розподілені за системою органів, частота їх виникнення визначена таким чином: поширені (від $\geq 1/100$ до $<1/10$), непоширені (від $\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко поширені (від $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$). Для кожного класу системи органів побічні ефекти представлені в порядку зниження їх тяжкості.

Таблиця

| Системи органів | Поширені | Непоширені | Рідко поширені | Дуже рідко поширені |
|---------------------------------|----------|---|--|--|
| Кров та лімфатична система | | Тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія | Нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію | Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див.розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, анемія |
| Імунна система | | | | Сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції |
| Психічні порушення | | | | Галюцинації, сплутаність свідомості |
| Розлади з боку нервової системи | | Внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним кінцем), | | Зміна смакового сприйняття |

| Системи органів | Поширені | Непоширені | Рідко поширені | Дуже рідко поширені |
|--|---|--|--------------------------------|--|
| | | головний біль, парестезія, запаморочення | | |
| Патологія органів зору | | Кровотеча в ділянці ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна) | | |
| Патологія вуха та лабіринту | | | Запаморочення | |
| Судинні розлади | Гематома | | | Тяжка кровотеча, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія |
| Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення | Носова кровотеча | | | Кровотечі з респіраторних шляхів (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт |
| Травна система | Шлунково-кишкові кровотечі, діарея, абдомінальний біль, диспепсія | Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм | Ретроперитонеальний крововилив | Шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним кінцем, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит |
| Гепатобіліарна система | | | | Гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки |
| Шкіра та підшкірна клітковина | Підшкірний крововилив | Висип, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура) | | Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса - Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, еритематозний висип, кропив'янка, |

| Системи органів | Поширені | Непоширені | Рідко поширені | Дуже рідко поширені |
|--|----------------------------|---|----------------|--|
| | | | | екзема, плоский лишай |
| М'язово-скелетна система, сполучна та кісткова тканини | | | | М'язово-скелетні крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія |
| Нирки та сечовидільна система | | Гематурія | | Гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові |
| Загальний стан і реакції у місці введення | Кровотечі у місці ін'єкції | | | Гарячка |
| Дослідження | | Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів | | |

Передозування. При передозуванні клопідогрелю може спостерігатися подовження часу кровотечі з наступними ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

Антидот клопідогрелю не відомий. За необхідності негайного коригування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена переливанням тромбоцитарної маси.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності, небажано призначати клопідогрель вагітним жінкам.

Досліди на тваринах не виявили прямого або опосередкованого негативного впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток.

Не відомо, чи екскретується клопідогрель у молоко жінки. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко. Тому під час лікування препаратом Плавікс годування груддю слід припинити.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям та підліткам не встановлені.

Особливості застосування

Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних ефектів слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну ІІb/ІІІа або нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема інгібіторів ЦОГ-2. Необхідно уважно стежити за проявами у хворих симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці та хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки він може

посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

У випадку планового хірургічного втручання, що тимчасово не потребує застосування антитромбоцитарних засобів, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікарям і стоматологам про те, що вони приймають клопідогрель, перед призначенням їм будь-якої операції чи нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової й внутрішньоочної).

Хворих слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або в комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж звичайно, і що вони повинні повідомляти лікаря про кожний випадок незвичної (за місцем чи тривалістю) кровотечі.

Дуже рідко спостерігалися випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короточасного застосування. ТТП супроводжується тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно летальним станом, що потребує негайного лікування, зокрема плазмаферезом.

Через недостатність даних не рекомендується призначати клопідогрель у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту.

Фармакогенетика: за даними літератури, у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі та менш виражений антитромбоцитарний ефект. У них, як правило, значно частіше виникають серцево-судинні події після інфаркту міокарда порівняно з пацієнтами з нормальним функціонуванням CYP2C19 (див. розділ «Фармакокінетика»).

Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі, а також до зниження клінічної ефективності. Слід уникати одночасного застосування препаратів, які пригнічують активність CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»; перелік інгібіторів CYP2C19 наведений у розділі «Фармакокінетика»).

Хоча докази свідчать про те, що ступінь пригнічення активності CYP2C19 під дією різних препаратів, що належать до класу інгібіторів протонного насоса, не є однаковим, клінічні дослідження вказують на існування взаємодії практично з усіма представниками цього класу. Тому слід уникати одночасного застосування інгібіторів протонного насоса, за винятком випадків, коли це є абсолютно необхідним. Доказів того, що інші препарати, які зменшують продукцію кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H₂ блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю, немає.

Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтами з нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений. Тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Плавікс містить лактозу. Пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

Плавікс містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оральні антикоагулянти. Одночасне застосування Плавіксу з оральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори глікопротеїну ІІb/ІІІa. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі через травму, хірургічне втручання або інші патологічні стани, при яких одночасно застосовують інгібітори глікопротеїну ІІb/ІІІa (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторну дію клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК два рази на добу протягом одного дня не спричиняло значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і АСК з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це клопідогрель і АСК приймалися разом протягом до одного року (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Гепарин. За даними клінічного дослідження, проведеного на здорових добровольцях, клопідогрель не потребував коригування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючу дію клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітики. Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібринспецифічних або фібриннеспецифічних тромболітиків та гепарину була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота клінічно значущої кровотечі була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні фібринолітиків та гепарину з АСК (див. розділ «Побічні реакції»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У клінічному дослідженні, проведеному на здорових добровольцях, одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інших препаратів.

Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією СYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіта клопідогрелю у плазмі, а також до зниження клінічної ефективності. Слід уникати одночасного застосування препаратів, які пригнічують активність СYP2C19.

До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін та хлорамфенікол.

Інгібітори протонного насоса:

Хоча докази свідчать про те, що ступінь пригнічення активності CYP2C19 під дією різних препаратів, що належать до класу інгібіторів протонного насоса, не є однаковим, клінічні дослідження вказують на існування взаємодії практично з усіма представниками цього класу. Тому слід уникати одночасного застосування інгібіторів протонного насоса, за винятком випадків, коли це є абсолютно необхідним. Доказів того, що інші препарати, які зменшують продукцію кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H₂ блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю, немає.

Було проведено ряд клінічних досліджень із клопідогрелем та іншими препаратами для вивчення потенційних фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій. Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася практично незмінною при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом*, *циметидином* та *естрогенами*.

Фармакокінетичні властивості *дигоксину* або *теофіліну* не змінювалися при одночасному застосуванні з клопідогрелем. *Антацидні засоби* не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Дані, отримані в ході досліджень мікросом печінки людини, свідчать про те, що карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P₄₅₀ 2C9. Це може потенційно підвищувати рівні в плазмі таких лікарських засобів, як *фенітоїн* і *толбутамід* та *НПЗП*, які метаболізуються за допомогою цитохрому P₄₅₀ 2C9. Незважаючи на це, результати дослідження CAPRIE свідчать, що фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які звичайно призначають хворим на атеротромбоз, не проводилися. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях клопідогрелю, застосовували одночасно інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протипіпетичні засоби, гормонозамісну терапію та антагоністи GPIIb/IIIa, без ознак клінічно значущої побічної дії.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоцита та наступну активацію комплексу GPIIb/IIIa під дією АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів. Біотрансформація клопідогрелю необхідна для утворення активного інгібітору агрегації тромбоцитів. Клопідогрель також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненням АДФ. Клопідогрель незворотно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що увійшли у взаємодію з клопідогрелем, ушкоджуються до кінця їх життєвого циклу. Нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і

стабілізується між 3 і 7 днями. При стабільному стані середній рівень пригнічення агрегації під дією добової дози 75 мг становить від 40% до 60%. Агрегація тромбоцитів і тривалість кровотечі повертаються до початкового рівня в середньому через 5 днів після припинення лікування.

Безпеку і ефективність клопідогрелю оцінювали в 4 двічі сліпих дослідженнях, у яких взяли участь понад 80000 пацієнтів: дослідження CAPRIE - порівняння клопідогрелю з АСК, і дослідження CURE, CLARITY і COMMIT, що порівнювали клопідогрель і плацебо, обидва – у комбінації з АСК та іншою стандартною терапією.

Інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, що сталися нещодавно, або встановлене захворювання периферичних артерій. У дослідження CAPRIE було включено 19185 хворих на атеротромбоз, проявом якого був нещодавній ІМ (<35 днів тому), нещодавній ішемічний інсульт (від 7 днів до 6 місяців тому) або встановлене захворювання периферичних артерій (ЗПА). Пацієнти були рандомізовані для отримання клопідогрелю по 75 мг/добу або АСК 325 мг/добу, після чого вони перебували під спостереженням від 1 до 3 років. У підгрупі ІМ більшість пацієнтів у перші декілька днів після гострого ІМ отримували АСК.

Клопідогрель, порівняно з АСК, значущо знижував частоту розвитку нових ішемічних подій (комбінована кінцева точка ІМ, ішемічного інсульту і судинної смерті). При ІТТ-аналізі спостерігалось 939 подій у групі клопідогрелю і 1020 подій – у групі АСК (відносне зниження ризику (ВЗР) 8,7 %, [95 % ДІ: 0,2 – 16,4]; $p = 0,045$). Тобто на кожні 1000 пацієнтів, які лікувалися 2 роки, додатково близько 10 [ДІ: 0 - 20] пацієнтів уникали розвитку нового ішемічного нападу. Аналіз загальної смертності як вторинної кінцевої точки не виявив значних відмінностей між терапією клопідогрелем (5,8 %) і АСК (6,0 %).

Аналіз підгруп із різними захворюваннями (ІМ, ішемічний інсульт і ЗПА) показав, що найбільший ефект (що досягав статистичної значущості при $p = 0,003$) мали пацієнти із ЗПА (особливо ті, що перенесли ІМ) (ВЗР = 23,7 %; ДІ: 8,9 – 36,2), менший ефект (що не відрізнявся значущо від ефекту АСК) мали пацієнти з інсультом (ВЗР = 7,3 %; ДІ: -5,7 - 18,7 [$p=0,258$]). У пацієнтів, включених у дослідження, які мали в анамнезі тільки нещодавно перенесений ІМ, вплив клопідогрелю був меншим, якщо оцінювати чисельні показники, але при цьому він статистично достовірно не відрізнявся від впливу АСК (ВЗР = -4,0%; ДІ: -22,5 -11,7 [$p=0,639$]). Крім того, аналіз підгруп хворих різного віку свідчить, що сприятливий ефект клопідогрелю у пацієнтів старше 75 років був нижчий, ніж у пацієнтів віком до 75 років.

Оскільки потужність дослідження CAPRIE не була достатньою, щоб оцінити ефективність для окремих підгруп, залишається незрозумілим, чи дійсно існують відмінності у відносному зниженні ризику для хворих із різними захворюваннями, чи різниця була випадковою.

Гострий коронарний синдром. У дослідження CURE було включено 12 562 пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підвищення сегмента ST (нестабільна стенокардія або ІМ без патологічного зубця Q), в яких за останні 24 години спостерігався напад болю в грудях або симптоми ішемії. У пацієнтів повинні були бути зміни у ЕКГ, що свідчать про нову ішемію або підвищення активності серцевих ферментів або тропоніну I чи T мінімум удвічі, порівняно з вищою межею норми. Хворі були рандомізовані для отримання клопідогрелю (300 мг навантажувальної дози, потім – по 75 мг/добу, N=6259) або плацебо (N=6303), обидва – у комбінації з АСК (75-325 мг один раз на добу) та іншими стандартними схемами терапії. Тривалість лікування була до одного року. У CURE 823 (6,6 %) пацієнти отримували також супутню терапію антагоністом рецептора GPIIb/IIIa. Більш ніж 90 % пацієнтів вводили гепарини, і така супутня терапія статистично значущо не впливала на відносну частоту виникнення кровотеч при лікуванні клопідогрелем і плацебо.

Кількість пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки [серцево-судинна смерть (ССС), ІМ або інсульт], становила 582 (9,3 %) у групі клопідогрелю і 719 (11,4 %) – у групі

плацебо. Відносне зниження ризику становило 20 % (95 % ДІ 10 % – 28 %; $p=0,00009$) для групи клопідогрелю (17 % – при консервативному лікуванні, 29% – якщо пацієнтам проводилась черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика з або без встановлення стенту і 10 % – якщо їм проводили аортокоронарне шунтування). Попередження розвитку нових серцево-судинних подій (первинна кінцева точка) відбувалося з відносним зниженням ризику, яке становило 22 % (ДІ: 8,6-33,4), 32 % (ДІ: 12,8-46,4), 4 % (ДІ: -26,9-26,7), 6 % (ДІ: -33,5-34,3) і 14 % (ДІ: -31,6 -44,2) в періоди 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 і 9-12 місяців дослідження відповідно. Тобто через більш ніж 3 місяці лікування сприятливий ефект, що спостерігався у групі клопідогрель + АСК, більше не зростає, а ризик крововиливів залишався (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування клопідогрелю під час дослідження CURE знижувало потребу в застосуванні тромболітиків (ВЗР = 43,3 %; ДІ: 24,3 % - 57,5 %) та інгібіторів ГРІІв/ІІа (ВЗР = 18,2 %; ДІ: 6,5 % - 28,3 %).

Кількість пацієнтів, які досягли комбінованої первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт або рефрактерна ішемія), становила 1035 (16,5 %) у групі клопідогрелю і 1187 (18,8 %) – у плацебо-групі. Відносне зниження ризику склало 14 % (95 % ДІ 6 % – 21 %, $p=0,0005$) у групі клопідогрелю. Такий ефект був здебільшого зумовлений статистично значущим зниженням частоти виникнення ІМ [287 (4,6 %) у групі клопідогрелю і 363 (5,8 %) – у групі плацебо]. Зміни частоти повторних госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії не спостерігалося.

Результати, одержані у групі пацієнтів з різними характеристиками (наприклад, нестабільна стенокардія або ІМ без патологічного зубця Q, рівень ризику від низького до високого, діабет, необхідність реваскуляризації, вік, стать тощо), збігалися з результатами первинного аналізу. Зокрема аналіз post hoc 2 172 пацієнтів (17 % від усієї групи пацієнтів CURE), яким було встановлено стент (Stent-CURE), показав, що при лікуванні клопідогрелем, порівняно з плацебо, спостерігається значуще ВЗР 26,2 %, що свідчить на користь клопідогрелю, для первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт), а також значуще ВЗР 23,9 % для другої комбінованої первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт або рефрактерна ішемія). Більше того, профіль безпеки клопідогрелю в цій підгрупі пацієнтів не викликає ніяких особливих зауважень. Таким чином, результати цієї підмножини пацієнтів узгоджуються з результатами всього дослідження.

На сприятливий ефект клопідогрелю не впливало отримання інших видів гострої та довготривалої серцево-судинної терапії (наприклад, гепарин/ІМГ, антагоністи ГРІІв/ІІа, препарати для зниження рівня ліпідів у крові, бета-блокатори та інгібітори АПФ). Ефективність клопідогрелю не залежала від дози АСК (75-325 мг один раз на добу).

У пацієнтів із гострим ІМ з підвищенням сегмента ST оцінювали безпеку і ефективність клопідогрелю у 2 рандомізованих плацебо-контрольованих двічі сліпих дослідженнях, CLARITY і COMMIT.

У дослідження CLARITY був включений 3491 пацієнт, у якого протягом останніх 12 годин відбувся ІМ з підвищенням сегмента ST і була запланована терапія тромболітиками. Пацієнти одержували клопідогрель (300 мг навантажувальної дози, потім – по 75 мг/добу, $n=1752$) або плацебо ($n=1739$), обидва – у комбінації з АСК (навантажувальна доза 150-325 мг, після чого – по 75-162 мг/добу), фібринолітичним агентом та, у разі необхідності, гепарином. Подальше спостереження пацієнтів тривало 30 днів. Первинною кінцевою точкою була оклюзія артерії, пов'язаної з інфарктом, виявлена на ангіограмі перед випискою з клініки, або смерть, або рецидив ІМ перед проведенням коронарної ангіографії. Для пацієнтів, яким не проводилась ангіографія, первинною кінцевою точкою була смерть або рецидив ІМ до 8 дня або до виписки з клініки. У групі пацієнтів було 19,7 % жінок і 29,2 % пацієнтів ≥ 65 років. Загалом 99,7 % пацієнтів отримували фібринолітики (фібриноспецифічні: 68,7%, фібринонеспецифічні: 31,1 %), 89,5 % – гепарин, 78,7 % – бета-блокатори, 54,7 % – інгібітори АПФ і 63% – статини.

Первинної кінцевої точки досягли 15,0 % пацієнтів із групи клопідогрелю і 21,7% – із групи плацебо. Таким чином, абсолютне зниження склало 6,7% і зниження шансів - 36 % на користь клопідогрелю (95 % ДІ: 24-47 %; $p < 0,001$), в основному у зв'язку зі зменшенням випадків розвитку оклюзії артерії, пов'язаної з інфарктом. Такий ефект спостерігався у всіх наперед визначених підгрупах, відокремлених за віком, статтю хворих, за локалізацією інфаркту і видом отримуваної терапії фібринолітиками або гепаринами.

Факторний експеримент 2x2 дослідження COMMIT включав 45 852 пацієнтів, у яких протягом останніх 24 годин спостерігалось виникнення симптомів, які дозволяють запідозрити ІМ, що підтверджується відхиленнями від норми показників ЕКГ (наприклад, підвищення чи депресія сегмента ST або блокада лівої ніжки передсердно-шлуночкового пучка). Пацієнти одержували в комбінації з АСК (162 мг/добу) клопідогрель (75 мг/добу, $n=22\ 961$) або плацебо ($n=22\ 891$) протягом 28 днів або до виписки з лікарні. Комбінованими первинними кінцевими точками були летальний наслідок з будь-якої причини і перший рецидив інфаркту, інсульт або летальний кінець. У групі пацієнтів було 27,8 % жінок, 58,4 % пацієнтів ≥ 60 років (26 % ≥ 70 років) і 54,5 % пацієнтів, які приймали фібринолітики.

Клопідогрель статистично значущо знижував відносний ризик летального кінця з будь-якої причини на 7 % ($p = 0,029$) і відносний ризик комбінації рецидиву інфаркту, інсульту або летального кінця на 9 % ($p = 0,002$), при цьому відносне та абсолютне зниження становило 0,5 % і 0,9 % відповідно. Такий ефект мав місце у пацієнтів різного віку, статі, незалежно від приймання фібринолітиків, і спостерігався протягом 24 годин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після повторного перорального прийому дози 75 мг на добу клопідогрель швидко абсорбується. Однак концентрація основної сполуки в плазмі дуже низька та через 2 години після прийому не досягає межі вимірювання (0,00025 мг/л). Абсорбція становить принаймні 50 %, виходячи з рівня метаболітів клопідогрелю, що виводяться із сечею.

Розподіл

Клопідогрель та його основний циркулюючий (неактивний) метаболіт оборотно зв'язуються з білками плазми людини *in vitro* (98 % та 94 % відповідно). Зв'язування *in vitro* є ненасичуваним у досить широкому діапазоні концентрацій.

Метаболізм

Клопідогрель швидко метаболізується в печінці. Його основний метаболіт (похідне карбонової кислоти) є неактивним і становить 85 % циркулюючої в плазмі сполуки. Максимальна концентрація даного метаболіту в плазмі (близько 3 мг/л після застосування повторних пероральних доз 75 мг) досягається приблизно через годину після прийому. Клопідогрель є попередником діючої речовини. Його активний метаболіт (тіолове похідне) утворюється шляхом окиснення клопідогрелю у 2-оксо-клопідогрель з подальшим гідролізом. Окиснювальна реакція регулюється, переважно, ізоферментами цитохрому P₄₅₀ – 2B6 і 3A4 та меншою мірою – 1A1, 1A2 і 2C19. Активний тіоловий метаболіт, який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами тромбоцитів, пригнічуючи таким чином агрегацію тромбоцитів. Цей метаболіт в плазмі не виявляється.

Кінетика основного циркулюючого метаболіту лінійна (підвищення концентрації в плазмі пропорційно до дози) у межах доз від 50 до 150 мг клопідогрелю.

Клопідогрель та основний циркулюючий метаболіт зворотно зв'язуються з білками людської плазми *in vitro* (98 % і 94 % відповідно). Зв'язування не насичується *in vitro* в широкому діапазоні концентрацій.

Виведення

Впродовж 120 годин після перорального приймання людиною ¹⁴C-міченого клопідогрелю приблизно 50 % прийнятої дози виділяється з сечею і 46 % – з калом. Період напіввиведення клопідогрелю після перорального приймання однократної дози 75 мг становив приблизно 6 годин. Період напіввиведення основного циркулюючого (неактивного) метаболіта після приймання однократної та повторних доз становить 8 год.

Фармакогенетика

Кілька поліморфних ферментів CYP450 перетворюють клопідогрель у активний метаболіт (активують клопідогрель). CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіта, так і проміжного метаболіта 2-оксо-клопідогрелю. Фармакокінетика активного метаболіта клопідогрелю та антитромбоцитарні ефекти, за даними вимірювання агрегації тромбоцитів *ex vivo*, відрізняються в залежності від генотипу CYP2C19. Алель CYP2C19*1 відповідає повністю функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідають ослабленому метаболізму. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 є відповідальними за 85 % алелей, що ослаблюють функцію, у білих та 99 % у азіатів. До інших алелей, асоційованих із ослабленим метаболізмом, належать CYP2C19*4, *5, *6, *7, та *8, однак у населення вони зустрічаються значно рідше. Частоти звичайних фенотипів та генотипів CYP2C19 згідно із опублікованими даними представлені у таблиці, наведеній нижче.

Частота фенотипів та генотипів CYP2C19

| | Частота (%) | | |
|--|---------------|--------------------|-----------------|
| | Білі (n=1356) | Чорношкірі (n=966) | Китайці (n=573) |
| Інтенсивний метаболізм: CYP2C19*1/*1 | 74 | 66 | 38 |
| Проміжний метаболізм: CYP2C19*1/*2 або *1/*3 | 26 | 29 | 50 |
| Слабкий (поганий) метаболізм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 або *3/*3 | 2 | 4 | 14 |

На сьогоднішній день існують повідомлення про оцінку впливу генотипу CYP2C19 на фармакокінетику активного метаболіта клопідогрелю у 227 осіб у 7 дослідженнях. Послаблена дія CYP2C19 у осіб із проміжним та слабким метаболізмом зменшує максимальну концентрацію C_{max} та площу під фармакокінетичною кривою AUC активного метаболіта на 30-50 % після навантажувальних доз 300 мг або 600 мг та підтримувальної дози 75 мг. Менша концентрація активного метаболіта у плазмі супроводжується меншим інгібуванням тромбоцитів та їх більш високою залишковою реактивністю. На сьогоднішній день знижені антитромбоцитарні реакції на клопідогрель були описані у осіб із проміжним та слабким метаболізмом у 21 дослідженні з участю 4520 пацієнтів. Відносна різниця у антитромбоцитарній реакції між групами з різними генотипами варіювала між дослідженнями в залежності від методу оцінки реакції на клопідогрель, але зазвичай вона перевищувала 30 %.

Асоціація між генотипом CYP2C19 та результатом лікування клопідогрелем оцінювалася у 2, проведених post hoc, аналізах даних клінічних випробувань (субдослідження у CLARITY [n=465] та TRITON-TIMI 38 [n=1477]), а також 5 когортних дослідженнях (усього n=6489). У дослідженні CLARITY та одному з когортних досліджень (n=765; Trenk) частота виникнення серцево-судинних подій достовірно не відрізнялася залежно від генотипу. У TRITON-TIMI 38 та 3 когортних дослідженнях (n= 3 516; Collet, Sibbing, Giusti) пацієнти із порушенням обміном (сюди включали осіб із проміжним та слабким метаболізмом) мали значно вищі показники частоти виникнення серцево-судинних подій (летальний кінець, інфаркт міокарда та інсульт) або тромбозу стентів, ніж особи із інтенсивним метаболізмом. У п'ятому когортному дослідженні (n=2208; Simon) підвищена частота виникнення подій спостерігалася тільки у осіб із слабким метаболізмом.

Фармакогенетичне тестування може ідентифікувати генотипи, що асоціюються із варіабельністю активності CYP2C19.

Можливо, існують генетичні варіанти й інших ферментів CYP450, які впливають на здатність утворювати активні метаболіти клопідогрелю.

Особливі категорії пацієнтів

Фармакокінетика активного метаболіта клопідогрелю не досліджувалася у наступних особливих категорій пацієнтів.

Ниркова недостатність

Після регулярного прийманні 75 мг клопідогрелю на добу пацієнтами із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5-15 мл/на хвилину) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %), порівняно з таким же самим ефектом у здорових осіб, а час кровотечі був подовжений майже так само, як і у здорових добровольців, які отримували 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість була хорошою в усіх пацієнтів.

Печінкова недостатність

Після регулярного приймання 75 мг клопідогрелю на добу впродовж 10 днів пацієнтами із тяжкою печінковою недостатністю інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було таким же самим, як і у здорових осіб. Середнє подовження часу кровотечі також було однаковим в обох групах.

Расова приналежність

Поширеність алелей CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється в залежності від расової/етнічної приналежності (дивіться розділ «Фармакогенетика»). У літературі існують обмежені дані стосовно азійського населення, які дозволяють оцінити клінічне значення генотипування цього CYP с точки зору клінічних результатів.

Доклінічні дані з безпеки

Побічними ефектами, що найчастіше спостерігалися під час доклінічних досліджень на щурах та мавлах-бабуїнах, були зміни з боку печінки. Вони з'являлися при введенні доз, що майже у 25 разів перевищували концентрації, які спостерігаються у людини при клінічному застосуванні дози 75 мг клопідогрелю на добу, і були наслідком дії препарату на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі. При застосуванні у людини терапевтичних доз клопідогрелю будь-який вплив на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі, не спостерігався.

При введенні високих доз клопідогрелю шурам та мавпам-бабуїнам спостерігалася погана шлункова переносимість препарату (виникав гастрит, ерозивне ураження шлунку та/або блювання).

При введенні клопідогрелю мишам упродовж 78 тижнів та шурам упродовж 104 тижнів у дозах до 77 мг/кг на добу (що майже у 25 разів перевищує концентрації, які спостерігаються у людини при клінічному застосуванні дози 75 мг/на добу) не отримано жодних доказів канцерогенної дії препарату.

Було проведено цілий ряд досліджень генотоксичності клопідогрелю в умовах *in vitro* та *in vivo*, однак вони не виявили будь-якої генотоксичної дії препарату.

Клопідогрель не впливав на репродуктивну функцію самців та самок щурів, а також не мав тератогенної дії ні у щурів, ні у кролів. При введенні самицям щурів у період лактації клопідогрель призводив до незначної затримки розвитку потомства. Спеціальні фармакокінетичні дослідження із радіоактивним клопідогрелем довели, що вихідна речовина та її метаболіти екскретуються з грудним молоком. Отже, не можна виключати як безпосереднього впливу препарату на потомство (незначна токсична дія), так і опосередкованого впливу (внаслідок погіршення смакових якостей молока).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві, продовгасті таблетки, вкриті оболонкою, з гравіюванням «300» з одного боку та «1332» – з іншого.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

Упаковка. № 30 (10x3): по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Санофі Вінтроп Індастріа, Франція/Sanofi Winthrop Industrie, France.

Місцезнаходження. 1, rue de la Vierge AMBARES ET LAGRAVE 33565 – CARBON BLANC Cedex, France.

Власник торгової ліцензії. Санофі Фарма Брістоль-Майєрс Сквібб СНСі, Франція/Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, France.

Дата останнього перегляду.

