



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 75 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти.
Код АТС В01А С04.

Клінічні характеристики.

Показання. Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- 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 яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- у хворих із гострим коронарним синдромом:
 - із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у 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).

Противоказання. 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. Плавікс призначають по 75 мг один раз на добу, незалежно від прийому їжі.

У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують дозою 75 мг один раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

У хворих із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг один раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих старше 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи 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 (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти та підлітки. Безпека та ефективність застосування препарату у дітей і підлітків не встановлені.

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

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

Побічні реакції.

Безпека застосування клопідогрелю досліджена на більше ніж 42 000 пацієнтах, які взяли участь у клінічних дослідженнях (з них 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 у 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 найпоширенішою побічною реакцією, що спостерігалася як у клінічних дослідженнях, так і при постмаркетинговому досвіді, 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 %; 100-200 мг: 2,3%; >200 мг: 4 %). Ризик кровотеч (небезпечних для життя, тяжких, незначних, інших) знижувався в ході дослідження: 0-1-й місяць (клопідогрель: 9,6 %; плацебо: 6,6 %), 1-3-й місяць (клопідогрель: 4,5 %; плацебо: 2,3 %), 3-6-й місяць (клопідогрель: 3,8 %; плацебо: 1,6 %), 6-9 місяць (клопідогрель: 3,2 %;

Патологія органів зору		Кровотеча в ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна)		
Патологія вуха та лабіринту			Запаморочення	
Судинні розлади	Гематома			Тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Носова кровотеча			Кровотечі респіраторного шляху (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт
Шлунково-кишкові розлади	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), стомагіт
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, екзема, плоский лишай
Кістково-м'язкова система,				Кістково-м'язкові крововиливи (гемартроз), артрит,

плацебо: 1,5 %), 9-12 місяць (клопідогрель: 1,9 %; плацебо: 1 %). 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 пацієнтів, які застосовували клопідогрель + АСК та плацебо + АСК відповідно). Ця величина була стійкою у підгрупах хворих, що відзначалися за висхідними параметрами і типом фібринолітичного або гепаринового лікування.

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.

<i>Системи органів</i>	<i>Поширені</i>	<i>Непоширені</i>	<i>Рідко поширені</i>	<i>Дуже рідко поширені</i>
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, анафілактичні реакції
Психіатричні порушення				Галюцинації, сплутаність свідомості
Розлади з боку нервової системи		Внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним кінцем), головний біль, парестезія, запаморочення		Зміна смакового сприйняття

сполучна та кісткова тканини				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
Лабораторні 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 фармакологічної активності клопідогрелю не відомий. При 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 застосування клопідогрелю у період вагітності, небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

Досліди на тваринах не виявили прямого або опосередкованого негативного впливу на вагітність, розвиток ембріону/плода, пологи та постнатальний розвиток.

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

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

Особливості застосування. Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних дій 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 у пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну ІІb/ІІІa 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 перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі,

тому його слід обережно застосовувати у пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової й внутрішньоочної).

Хворих слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у 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 проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно станом що загрожує життю, та потребує негайного лікування, зокрема плазмафорезом.

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 із пацієнтами із нормальним функціонуванням CYP2C19 (див. розділ «Фармакокінетика»).

Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то 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 (дивіться 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 у пацієнтів 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 спричинити 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 роботі з іншими механізмами.

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 IIb/IIIa. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі через травму, хірургічне втручання або інші патологічні стани, при яких одночасно застосовують інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa (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 спричинювало значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і ацетилсаліциловою кислотою 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.

Тромболітичні засоби. Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та гепарину була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота клінічно значущої кровотечі була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину з АСК (див. розділ «Побічна дія»).

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 CYP2C19, 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 CYP2C19.

До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флуоксамін, 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, H_2 блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю, немає.

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Було проведено ряд клінічних досліджень з 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 *естрогеном*.

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 $P_{450} 2C9$. Це може потенційно підвищувати рівні в плазмі таких лікарських засобів, як *фенітоїн* і *толбутамід* та *НПЗП*, які метаболізуються за допомогою цитохрому $P_{450} 2C9$. 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 ангіотензинконвертуючого ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби, гормонозамісну терапію та антагоністи $GP_{IIb/IIIa}$, без ознак клінічно значущої побічної дії.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоциту та наступну активацію комплексу $GP_{IIb/IIIa}$ під дією АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів. Для утворення активної інгібіції агрегації тромбоцитів необхідна біотрансформація клопідогрелю. 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, змінюються 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 препарату 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-х 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 в 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 інфаркт міокарда (<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 інфаркта міокарду більшість пацієнтів у перші декілька днів після гострого інфаркта міокарду отримували АСК.

Клопідогрель, порівняно з АСК, значущо знижував частоту розвитку нових ішемічних подій (комбінована кінцева точка яка складалася з інфаркта міокарду, 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 до 10 [ДІ: 0 - 20] пацієнтів уникали розвитку нової ішемічної події. Аналіз загальної смертності як вторинної кінцевої точки не виявив значних відмінностей між терапією клопідогрелем (5,8 %) і АСК (6 %).

Аналіз підгруп із різними захворюваннями (інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і ЗПА) показав, що найбільший ефект (що досягав статистичної значущості при $p = 0,003$) мали пацієнти із ЗПА (особливо ті, що перенесли інфаркт міокарда) (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, маючи в анамнезі тільки нещодавно перенесений інфаркт міокарда, вплив клопідогрелю був меншим, якщо судити за чисельними показниками, але при цьому він статистично достовірно не відрізнявся від впливу АСК (ВЗР = -4 %; 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 нижчим, ніж у пацієнтів ≤ 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 сегменту ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда 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 терапіями. Тривалість лікування була до одного року. У CURE 823 (6,6%) пацієнти отримували також супутню терапію антагоністом рецептора GPIIb/IIIa. Більш ніж 90% пацієнтів вводились гепарини, і така супутня терапія статистично значущо не впливала на відносну частоту виникнення кровотеч при лікуванні клопідогрелем і плацебо.

Кількість пацієнтів, що досягли первинної кінцевої точки [серцево-судинна смерть (ССС), інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт], становила 582 (9,3 %) у групі клопідогрелю і 719 (11,4 %) – у групі плацебо. Відносне зниження ризику склало 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 зростав, а ризик крововиливів залишався (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Кількість пацієнтів, що 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 групах пацієнтів із різними характеристиками (наприклад, нестабільна стенокардія або ІМ без патологічного зубця Q, рівень ризику від низького до високого, діабет, необхідність ревазуляризації, 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 підгрупи пацієнтів співпадають з результатами всього дослідження.

На сприятливий ефект клопідогрелю не впливало отримання інших видів гострої та довготривалої серцево-судинної терапії (наприклад, гепарин/низькомолекулярний гепарин, антагоністи ГРПВ/ІІІа, 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 сегменту ST оцінювали безпеку і ефективність клопідогрелю у двох рандомізованих плацебо-контрольованих (двічі сліпих) дослідженнях, CLARITY і COMMIT.

У дослідження CLARITY було включено 3491 пацієнт, у яких протягом останніх 12 годин відбувся ІМ з підвищенням сегменту ST і була запланована терапія тромболітичними засобами. 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 інфаркту міокарда до 8 доби або до виписки з клініки. У групі пацієнтів було 19,7 % жінок, 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 % пацієнтів із групи, що отримувала клопідогрель і 21,7 % із групи, що отримувала плацебо. Таким чином, абсолютне зниження склало 6,7 % і з перевагою – 36 % на користь клопідогрелю (95 % ДІ: 24 – 47 %; $p < 0,001$), в основному у зв'язку зі зменшенням випадків розвитку окклюзії артерії, пов'язаної з інфарктом. Така перевага спостерігалася у всіх наперед визначених підгрупах пацієнтів, розподілених за

віком, статтю, за локалізацією інфаркту і видом отримуваної терапії фібринолітиками або гепаринами.

Факторний дизайн 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 сегменту ST або блокада лівої ніжки передсердно-шлуночкового пучка). Пацієнти одержували у 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, що 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

Всмоктування

Після приймання через рот однократної та багатократних доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середні пікові концентрації в плазмі незміненого клопідогрелю (близько 2,2-2,5 нг/мл після однократної дози 75 мг через рот) досягалися приблизно через 45 хв після приймання дози. Абсорбція становить не менше 50%, як показує екскреція метаболітів клопідогрелю із сечею.

Розподіл

Клопідогрель і основний (неактивний) метаболіт, що циркулює в крові, *in vitro* оборотно зв'язуються з білками плазми людини (98% і 94%, відповідно). Цей зв'язок залишається ненасичуваним *in vitro* в межах широкого діапазону концентрацій.

Метаболізм

Клопідогрель екстенсивно метаболізується в печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається за участю естераз та приводить до гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (яке складає 85% від усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому P450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. В результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолове похідне – активний метаболіт. *In vitro* цей метаболічний шлях опосередкований ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 та CYP2B6. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолове похідне), який був виділений *in vitro*, швидко та незворотно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Виведення

Через 120 годин після отримання всередину міченого ^{14}C -клопідогрелю у людини приблизно 50% мітки виводилося із сечею і близько 46% з калом. Після перорального приймання однократної дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіта, що циркулює в крові, складає 8 годин після однократного і багатократного приймання препарату.

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 з 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. Ослаблена 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 в 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 в залежності від генотипу. У TRITON-TIMI 38 та 3 когортних дослідженнях (n= 3 516; Collet, Sibbing, Giusti) пацієнти із порушеним 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.

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

Особливі категорії пацієнтів

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

Ниркова недостатність

Після регулярного приймання 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 із таким же 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 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 з точки зору клінічних результатів.

Доклінічні дані з безпеки

Побічними ефектами, що найчастіше спостерігалися під час доклінічних досліджень на щурах та мавпах-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 щурам та мавпам-бабуїнам спостерігалася погана шлункова переносимість препарату (виникав гастрит, ерозивне ураження шлунку та/або блювання).

При введенні клопідогрелю мишам впродовж 78 тижнів та щурам впродовж 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 самиць 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 з 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, круглі, злегка опуклі таблетки, вкриті оболонкою, з гравіюванням «75» з одного боку та «1171» – з іншого.

Несумісність. Невідома.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. № 14: по 14 таблеток у блістері, по 1 блістеру 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-Майерс Сквібб СНСі, Франція / Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, France.

Дата останнього перегляду.

