

Состав

действующее вещество: клопидогрел;

1 таблетка содержит клопидогреля бесилат эквивалентно клопидогреля 75 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая манит (Е 421) гидроксипропилцеллюлоза; кросповидон; кислота лимонная моногидрат, полиэтиленгликоль 6000; кислота стеариновая тальк;

пленочная оболочка Опадрай II Розовый 32K14834: гипромеллоза (Е 464) лактоза моногидрат, железа оксид красный (Е172) триацетин (Е 1518), титана диоксид (Е 171).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы агрегации тромбоцитов, кроме гепарина. Код АТХ В01А С04.

Фармакодинамика

Механизм действия. Клопидогрел селективно подавляет связывание аденозиндифосфат (АДФ) с рецептором на поверхности тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ и таким образом подавляет агрегацию тромбоцитов. Для образования активного ингибирования агрегации тромбоцитов необходима биотрансформация клопидогреля. Клопидогрел также подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную другими агонистами, путем блокирования повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. Клопидогрел необратимо модифицирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Таким образом, тромбоциты, вступившие во взаимодействие с клопидогрелем, изменяются до конца их жизненного цикла. Нормальная функция тромбоцитов восстанавливается со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Фармакодинамические эффекты. С первого дня применения в повторных суточных дозах 75 мг оказывается существенное замедление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это действие прогрессивно

усиливается и стабилизируется между 3 и 7 днями. При стабильном состоянии средний уровень угнетения агрегации под действием суточной дозы 75 мг составляет от 40 до 60%. Агрегация тромбоцитов и продолжительность кровотечения возвращаются к исходному уровню в среднем через 5 дней после прекращения лечения.

Клиническая эффективность и безопасность. Безопасность и эффективность клопидогреля оценивали в пяти двойных слепых исследованиях, в которых приняли участие более 88000 пациентов: исследование CAPRIE - сравнение клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой (АСК), и исследования CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, сравнивали клопидогрель и плацебо, оба в комбинации с АСК и другой стандартной терапией.

Инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, произошедших недавно или установлено заболевание периферических артерий. В исследование CAPRIE были включены 19185 больных атеротромбозом, проявлением которого был недавний инфаркт миокарда (<35 дней назад), недавний ишемический инсульт (от 7 дней до 6 месяцев назад) или установленное заболевание периферических артерий (ЗПА). Пациенты были рандомизированы для получения клопидогреля по 75 мг/сут или АСК 325 мг/сут, после чего они находились под наблюдением от 1 до 3 лет. В подгруппе инфаркта миокарда большинство пациентов получали АСК в первые несколько дней после развития инфаркта миокарда.

Клопидогрель по сравнению с АСК достоверно снижал частоту развития новых ишемических событий (комбинированная конечная точка, которая состояла из инфаркта миокарда, ишемического инсульта и летального исхода). При проведении анализа в соответствии с назначенным в начале исследования лечения наблюдалось 939 событий в группе клопидогреля и 1020 событий в группе АСК (относительное снижение риска (ВЗР) 8,7% [95% ДИ: 0,2-16,4]; $p = 0,045$). То есть на каждые 1000 пациентов, лечившихся 2 года, дополнительно к 10 [ДИ: 0-20] пациентов избегали развития новой ишемической события. Анализ общей летальности в качестве вторичного конечной точки не обнаружил значительных различий между терапией клопидогрелем (5,8%) и АСК (6%).

Анализ подгрупп по соответствующим заболеваниям (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и ОПА) показал, что наибольший эффект (достигавший статистической достоверности при $p = 0,003$) наблюдался у пациентов с ЗПА (особенно у тех, кто перенес инфаркт миокарда) (АОД = 23,7%; ДИ: 8,9-36,2), меньший эффект (что достоверно не отличался от эффекта АСК) имели пациенты с инсультом (АОД = 7,3%; ДИ: -5,7-18,7 [$p = 0,258$]). У пациентов, включенных в исследование, недавно перенесших инфаркт миокарда, влияние клопидогреля по многочисленным показателям был меньше, но при этом он статистически

достоверно не отличался от влияния АСК (АОД = -4%; ДИ: -22,5 -11,7 [$p = 0,639$]). Кроме того, анализ подгрупп больных разного возраста свидетельствует, что благоприятный эффект клопидогреля у пациентов в возрасте от 75 лет был ниже, чем у пациентов ≤ 75 лет.

Поскольку мощность исследования CAPRIE ни была достаточной, чтобы оценить эффективность для отдельных подгрупп, остается неясным, действительно существуют различия в относительном снижении риска для больных с различными заболеваниями, или разница была случайной.

Острый коронарный синдром. В исследование CURE были включены 12562 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без патологического зубца Q), в которых за последние 24 часа наблюдался приступ боли в груди или симптомы ишемии. У пациентов были изменения на ЭКГ, свидетельствующие о новой ишемии или повышение активности сердечных ферментов или тропонина I или T минимум вдвое по сравнению с высшим пределом нормы. Больные были рандомизированы для получения клопидогреля (нагрузочная доза - 300 мг, затем - 75 мг/сут, $n = 6259$) или плацебо ($n = 6303$), оба в комбинации с АСК (75-325 мг 1 раз в сутки) и другой стандартной терапией. Продолжительность лечения была до 1 года. В исследовании CURE 823 (6,6%) пациенты получали также сопутствующую терапию антагонистом гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa. Более 90% пациентов получали гепарин. Такая сопутствующая терапия статистически достоверно не влияла на относительную частоту возникновения кровотечений при лечении клопидогрелем и плацебо. Количество пациентов, достигших первичной конечной точки [сердечно-сосудистая смертность (ССС), инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт], составляла 582 (9,3%) в группе клопидогреля и 719 (11,4%) - в группе плацебо. Относительное снижение риска составило 20% (95% ДИ 10-28%; $p = 0,00009$) для группы клопидогреля (17% - при консервативном лечении, 29% - если пациентам проводили через кожную транслюминальную коронарную ангиопластику с или без установки стента и 10% - если им проводили аортокоронарное шунтирование). Предупреждение развития новых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) происходило с относительным снижением риска, которое составило 22% (ДИ: 8,6-33,4), 32% (ДИ: 12,8-46,4), 4% (ДИ: -26,9-26,7), 6% (ДИ: -33,5-34,3) и 14% (ДИ: -31,6-44,2) в периоды 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месяцев исследования соответственно. То есть спустя более чем 3 месяца лечения благоприятный эффект наблюдался в группе клопидогрель + АСК, больше не рос, а риск кровоизлияний оставался (см. Раздел «Особенности применения»).

Применение клопидогреля при исследовании CURE снижало потребность в применении тромболитической терапии (АОД = 43,3%; ДИ: 24,3-57,5%) и

ингибиторов гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa (АОД = 18,2%; ДИ: 6, 5-28,3%).

Количество пациентов, достигших комбинированной первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт или рефрактерная ишемия), составила 1035 (16,5%) в группе клопидогреля и 1187 (18,8%) в плацебо-группе. Относительное снижение риска составило 14% (95% ДИ 6-21%, $p = 0,0005$) в группе клопидогреля. Такой эффект был в основном обусловлен статистически значимым снижением частоты ИМ [287 (4,6%) в группе клопидогреля и 363 (5,8%) в группе плацебо]. Изменения частоты повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии не наблюдалось.

Результаты, полученные в группах пациентов с различными характеристиками (например, нестабильная стенокардия или ИМ без патологического зубца Q, уровень риска от низкого до высокого, диабет, необходимость реваскуляризации, возраст, пол), совпадали с результатами первичного анализа. В частности, дополнительный анализ 2172 пациентов (17% от всей группы пациентов CURE), которым было установлено стент (PCI-CURE), показал, что при лечении клопидогрелем по сравнению с плацебо, наблюдается значимое ВЗР (26,2%), что свидетельствует в пользу клопидогреля в предупреждении развития первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт), а также значимое ВЗР (23,9%) для второй комбинированной первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт или рефрактерная ишемия). Более того, профиль безопасности клопидогреля в этой подгруппе пациентов не вызывает никаких особых замечаний. Таким образом, результаты дополнительного анализа группы пациентов совпадают с результатами всего исследования.

Благоприятный эффект клопидогреля был продемонстрирован независимо от получения неотложного и длительного лечения другими сердечно-сосудистыми средствами (такими как гепарин/низкомолекулярный гепарин, ингибиторы гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa, гиполипидемические препараты, β -блокаторы и ингибиторы АПФ). Эффективность клопидогреля не зависела от дозы АСК (75-325 мг 1 раз в сутки).

У пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST оценивали безопасность и эффективность клопидогреля в двух рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях CLARITY и COMMIT.

В исследование CLARITY было включено 3491 пациент, у которых в течение последних 12 часов состоялся ИМ с подъемом сегмента ST и была запланирована терапия тромболитических средств. Пациенты получали клопидогрел (300 мг нагрузочной дозы, затем - по 75 мг/сут, $n = 1752$) или плацебо ($n = 1739$), оба - в комбинации с АСК (нагрузочная доза - 150-325 мг, после чего - по 75 162 мг/сут),

фибринолитическим агентом и в случае необходимости - с гепарином. Дальнейшее наблюдение за пациентами продолжалось 30 дней. Первичной конечной точкой была окклюзия связанной с инфарктом артерии, обнаруженная на ангиограмме перед выпиской из клиники, летальный исход или рецидив ИМ перед проведением коронарной ангиографии. Для пациентов, которым не проводилась ангиография, первичной конечной точкой был летальный исход или рецидив инфаркта миокарда до 8 суток или до выписки из клиники. В группе пациентов было 19,7% женщин, 29,2% пациентов ≥ 65 лет. В общем 99,7% пациентов получали фибринолитики (фибриноспецифичны - 68,7%, фибринонеспецифичны - 31,1%), 89,5% - гепарин, 78,7% - β -блокаторы, 54,7% - ингибиторы АПФ и 63% - статины.

Первичной конечной точки достигли 15% пациентов из группы, получавшей клопидогрел, и 21,7% из группы, получавшей плацебо. Таким образом, абсолютное снижение составило 6,7% и с преимуществом 36% в пользу клопидогреля (95% ДИ: 24-47%; $p < 0,001$), в основном в связи с уменьшением случаев развития окклюзии артерии, связанной с инфарктом. Такое преимущество наблюдалось во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, распределенных по возрасту, полу, локализации инфаркта и видом получаемой терапии фибринолитиками или гепарином.

Двухфакторный дизайн исследования СОММИТ включал 45852 пациента, у которых в течение последних 24 часов наблюдалось возникновение симптомов, которые позволяют заподозрить ИМ, что подтверждается отклонениями от нормы показателей ЭКГ (например, подъем или депрессия сегмента ST или блокада левой ножки пучка Гиса). Пациенты получали клопидогрел (75 мг/сут, $n = 22961$) или плацебо ($n = 22\,891$) в комбинации с АСК (162 мг/сут) в течение 28 дней или до выписки из больницы. Комбинированными первичными конечными точками был летальный исход из любой причине и первый рецидив инфаркта миокарда, инсульт или летальный исход. В группе пациентов было 27,8% женщин, 58,4% пациентов ≥ 60 лет (26% ≥ 70 лет) и 54,5% пациентов, получавших фибринолитики.

Клопидогрел статистически достоверно снижал относительный риск развития летального исхода по любой причине на 7% ($p = 0,029$) и относительный риск комбинации рецидива инфаркта, инсульта или летального исхода на 9% ($p = 0,002$), при этом относительное и абсолютное снижение составило 0,5% и 0,9% соответственно. Такой эффект наблюдался у пациентов разного возраста и пола независимо от приема фибринолитиками и наблюдался в течение первых 24 часов.

Фибрилляция предсердий (ФП). В исследование ACTIVE-W и ACTIVE-A, которые были отдельными исследованиями в рамках программы ACTIVE, были включены пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП), которые имели по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых нарушений. Основываясь на критериях включения в исследование, врачи привлекали пациентов к исследованию ACTIVE-W, если они были кандидатами на получение терапии антагонистами витамина К (АВК) (например варфарин). В исследование ACTIVE-A были включены пациенты, которые не могли получать АВК-терапию из-за противопоказаний или нежелание получать это лечение.

Исследование ACTIVE-W продемонстрировало, что антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К была более эффективной, чем лечение клопидогрелем и АСК.

Исследование ACTIVE-A (n = 7554) было многоцентровым, рандомизированное, двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, в котором сравнивали клопидогрел 75 мг в сутки + АСК (n = 3772) с плацебо + АСК (n = 3782). Рекомендуемая доза АСК составляла от 75 до 100 мг в сутки. Пациенты получали лечение в течение периода до 5 лет.

Пациенты, рандомизированные в программу ACTIVE, имели документально подтвержденную ФП, то есть постоянную форму ФП или по меньшей мере 2 эпизода пароксизмальной ФП в течение последних 6 месяцев, и по крайней мере один из таких факторов риска: возраст от 75 лет или возраст от 55 до 74 лет и/или сахарный диабетом, нуждается в медикаментозном лечении, или документально подтвержден перенесенный ИМ, или документально подтвержденную ишемическую болезнь сердца; предшествующее лечение по поводу системной артериальной гипертензии; ранее перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), системная эмболия без поражения в руктуры ЦНС дисфункция левого желудочка с показателем фракции выброса левого желудочка <45% или документально подтверждено заболевание периферических сосудов. Средний балл по шкале CHADS2 составлял 2 (в пределах 0-6).

К основным критериям исключения пациентов из исследования принадлежали документально подтверждена язвенная болезнь в течение последних 6 месяцев внутримозговая кровотечение в анамнезе, серьезная тромбоцитопения (количество тромбоцитов <50 × 10⁹/л); потребность в применении клопидогреля или пероральных антикоагулянтов (ПИАК) или непереносимость какого-либо из этих двух веществ.

73% пациентов, включенных в исследование ACTIVE-A, не могли получать АВК в связи с выводами врача из-за невозможности проведения мониторинга

международного нормализованного отношения (МНО) вследствие склонности к падению или травмы головы или наличия специфического фактора риска возникновения кровотечения по 26% пациентов решение врача основывалось на нежелании пациента получать АВК.

41,8% пациентов составляли женщины. Средний возраст равнялся 71 год, 41,6% пациентов были в возрасте от 75 лет. В общем 23% больных получали антиаритмические средства, 52,1% - β -блокаторы, 54,6% - ингибиторы АПФ и 25,4% - статины.

Количество пациентов, достигших первичной конечной точки (время до первого возникновения инсульта, ИМ, системной эмболии без поражения структур ЦНС или летальному исходу), составляла 832 (22,1%) в группе пациентов, получавших клопидогрел + АСК, и 924 (24,4%) в группе плацебо + АСК (относительное снижение риска на 11,1%, 95% ДИ 2,4-19,1%; $p = 0,013$), прежде всего из-за значительного снижения частоты развития инсультов. Инсульты возникли в 296 (7,8%) пациентов, получавших клопидогрел + АСК, и 408 (10,8%) пациентов, получавших плацебо + АСК (относительное снижение риска на 28,4%; 95% ДИ, 16,8 -38,3%, $p = 0,00001$).

Дети.

В исследовании с повышением доз проводили с участием 86 новорожденных или младенцев в возрасте до 24 месяцев с риском возникновения тромбоза (PICOLO), клопидогрел применяли в последовательных дозах 0,01, 0,1 и 0,2 мг/кг новорожденным и младенцам и в дозе 0,15 мг/кг только новорожденным. При дозе 0,2 мг/кг средний показатель ингибирования агрегации тромбоцитов составил 49,3% (5 мкм АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов), что было сопоставимо с таковым у взрослых, получавших Клодию в дозе 75 мг/сутки.

В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием параллельных групп (CLARINET) 906 детей (новорожденных и младенцев) с врожденным пороком сердца цианотичного типа, которым проводили паллиативную операцию по созданию системно-легочного артериального шунта, были рандомизированы для получения клопидогреля 0,2 мг/кг ($n = 467$) или плацебо ($n = 439$) с одновременным проведением сопутствующей базовой терапии к моменту проведения второго этапа операции. Среднее время между проведением паллиативной операции по созданию шунта и первым введением исследуемого препарата составлял 20 дней. Примерно 88% пациентов одновременно получали АСК (от 1 до 23 мг/кг/сутки). Достоверных различий между группами по достижению первичной комбинированной конечной точки, которая состояла из летальных случаев тромбоза шунта или проведения хирургического вмешательства на сердце до 120 дня жизни после возникновения события,

вызванного тромбозом, не наблюдалось и составило 89 [19,1%] в группе клопидогреля и 90 [20,5%] в группе плацебо (см. раздел «Способ применения и дозы»). Наиболее частой побочной реакцией как в группе клопидогреля, так и в группе плацебо было развитие кровотечения, однако достоверных различий между группами по частоте ее возникновения обнаружено не было. Во время дальнейшего долгосрочного периода наблюдения за побочными явлениями 26 пациентов, у которых шунт оставался на момент достижения 1-летнего возраста, получали клопидогрел до достижения 18-месячного возраста. Во время этого периода наблюдения профиль безопасности препарата не менялся.

В исследованиях CLARINET и PICOLO использовался восстановлен раствор клопидогреля. В исследовании относительной биодоступности у взрослых восстановлен раствор клопидогреля продемонстрировал аналогичный степень и немного более высокую скорость абсорбции основного циркулирующего (неактивного) метаболита сравнению с зарегистрированной таблетированной формой препарата.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема однократной и многократных доз 75 мг клопидогрел быстро всасывается. Максимальная концентрация неизмененного клопидогреля в плазме (около 2,2-2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг перорально) достигалась примерно через 45 минут после приема. Абсорбция составляет не менее 50% учитывая выведение метаболитов клопидогреля с мочой.

Распределение. Клопидогрел и основной (неактивный) метаболит, циркулирующий в крови, *in vitro* обратимо связываются с белками плазмы (98% и 94% соответственно). Эта связь остается ненасыщаемой *in vitro* в пределах широкого диапазона концентраций.

Метаболизм. Клопидогрел экстенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* существует два основных пути его метаболизма: один - с участием эстераз, приводит к гидролизу с образованием неактивного производной карбоновой кислоты (которая составляет 85% всех метаболитов, циркулирующих в плазме крови), а другой - по привлечению ферментов системы цитохрома P450. Сначала клопидогрел превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловая производная - активный метаболит. Этот активный метаболит образуется преимущественно с помощью фермента CYP2C19, с участием нескольких других ферментов системы CYP, таких как CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный

метаболит клопидогреля (тиоловый производная), который был выделен *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, тем самым препятствуя агрегации тромбоцитов.

Выведение. Через 120 часов после приема внутрь меченого ¹⁴C-клопидогреля у человека приблизительно 50% дозы выводилось с мочой и около 46% из калом. После приема разовой дозы 75 мг период полувыведения клопидогреля составляет около 6 часов. Период полувыведения основного (неактивного) метаболита, циркулирующего в крови, составляет 8 часов после однократного и многократного применения препарата.

Фармакогенетика. CYP2C19 участвует в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля и антитромбоцитарные эффекты, по данным измерения агрегации тромбоцитов *ex vivo*, различаются в зависимости от генотипа CYP2C19.

Аллель CYP2C19 * 1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, тогда как аллели CYP2C19 * 2 и CYP2C19 * 3 соответствуют нефункционирующему метаболизму. Аллели CYP2C19 * 2 и CYP2C19 * 3 составляют большинство аллелей у пациентов европеоидной (85%) и монголоидной (99%) рас с пониженным метаболизмом. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или ослабленным метаболизмом, встречаются значительно реже. К ним относятся CYP2C19 * 4, * 5, * 6, * 7, и * 8. Пациент с пониженным метаболизмом имеет два нефункциональных аллели, как указано выше. Согласно опубликованным данным, генотипы CYP2C19, которые соответствуют пониженному метаболизму, встречаются у 2% представителей народов Кавказа, 4% пациентов негроидной расы и 14% пациентов китайской национальности. Сейчас существуют тесты, позволяющие определить генотип CYP2C19.

В перекрестном исследовании с участием 40 здоровых добровольцев, по 10 в каждой из четырех групп, соответствующие определенному типу метаболизма CYP2C19 (сверхбыстрый, интенсивный, промежуточный и сниженный), оценивали фармакокинетику и антитромбоцитарные эффекты при применении дозы 300 мг с последующим приемом дозы 75 мг сутки, а также дозы 600 мг с последующим приемом дозы 150 мг в сутки. Каждый из этих видов лечения применяли в целом в течение 5 дней (до достижения стабильного состояния). Не было выявлено существенных различий в показателях концентрации активного метаболита в крови и средних показателях подавление агрегации тромбоцитов (ПАО) между лицами с сверхбыстрым, интенсивным и промежуточным метаболизмом. У лиц с пониженным метаболизмом концентрация активного

метаболита в крови уменьшилось на 63-71% по сравнению с лицами с интенсивным метаболизмом. После применения режима дозирования 300 мг/75 мг антитромбоцитарные эффекты у лиц с пониженным метаболизмом были менее выраженными, при этом средний показатель ПАО (5 мкм АДФ) составил 24% (24 часа) и 37% (день 5) по сравнению с ПАО 39% (24 часа) и 58% (день 5) у лиц с интенсивным метаболизмом и 37% (24 часа) и 60% (день 5) у лиц с промежуточным метаболизмом. Когда лицам с пониженным метаболизмом применяли режим дозирования 600 мг/150 мг, концентрация активного метаболита в крови была выше, чем при применении режима дозирования 300 мг/75 мг. Кроме того, показатели ПАО составляли 32% (24 часа) и 61% (день 5), которые были выше, чем у лиц с пониженным метаболизмом, которые получали дозы 300 мг/75 мг, и подобными показателями, полученными в других группах, выделенных в зависимости от типа метаболизма CYP2C19, при применении режима дозирования 300 мг/75 мг. По результатам исследований клинических эффектов надлежащий режим дозирования для этой группы пациентов не был определен.

Аналогично результатов, приведенных выше, в метанализе 6 исследований с учетом показателей равновесного состояния 335 пациентов, получавших клопидогрел, было продемонстрировано, что концентрация активного метаболита в крови уменьшилось на 28% у лиц с промежуточным метаболизмом и на 72% у лиц с пониженным метаболизмом; ингибирование агрегации тромбоцитов (5 мкм АДФ) также уменьшилось, при этом разница в показателях ПАО составила 5,9% и 21,4% соответственно по сравнению с лицами с интенсивным метаболизмом.

Влияние генотипа CYP2C19 на клинические результаты у пациентов, получавших клопидогрел, в ходе проспективных рандомизированных контролируемых испытаний не изучали. Однако был проведен целый ряд ретроспективных анализов для оценки этого эффекта у пациентов, получавших клопидогрел, для которых существуют результаты генотипирования: CURE (n = 2721), CHARISMA (N = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON -T1MI 38 (n = 1477), и ACTIVE-A- (n = 601). Кроме того, существуют результаты нескольких опубликованных когортных исследований.

В ходе анализа TRITON-TIMI 38 и 3 когортных исследований (Collet, Sibbing, Giusti) комбинированная группа, состоящая из лиц с промежуточным и сниженным метаболизмом, имела значительно более высокую частоту возникновения сердечно-сосудистых событий (летальный исход, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стентов, чем лица с интенсивным

метаболизмом.

В ходе анализа CHARISMA и одного когортного исследования (Simon) у лиц с пониженным метаболизмом наблюдалась повышенная частота возникновения событий по сравнению с лицами с интенсивным метаболизмом.

В анализах CURE, CLARITY, ACTIVE-A и в одном из когортных исследований (Trenk) частота возникновения сердечно-сосудистых событий достоверно не зависела от особенностей метаболизма.

Ни один из этих анализов не включал достаточного количества пациентов для того, чтобы можно было выявить разницу в клинических результатах у пациентов с пониженным метаболизмом.

Особые категории пациентов. Фармакокинетику активного метаболита клопидогреля не исследовалась в нижеприведенных особых категориях пациентов.

Почечная недостаточность. После регулярного применения 75 мг клопидогреля в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-15 мл/в минуту) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выраженным (25%) по сравнению с таким же эффектом у здоровых добровольцев, а время кровотечения был продлен почти так же, как и у здоровых добровольцев, получавших 75 мг клопидогреля в сутки. Клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

Печеночная недостаточность. После регулярного приема 75 мг клопидогреля в сутки в течение 10 дней у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых добровольцев. Среднее увеличение времени кровотечения также было одинаковым в обеих группах.

Расовая принадлежность. Распространенность аллелей CYP2C19, которые вызывают промежуточную и слабую метаболическую активность CYP2C19, отличается в зависимости от расовой/этнической принадлежности (см. Раздел «Фармакогенетика»). Существуют ограниченные данные относительно пациентов монголоидной расы, которые позволяют оценить клиническое значение генотипирования этого CYP.

Доклинические данные по безопасности. Побочными эффектами, чаще всего наблюдались во время доклинических исследований на животных, были изменения со стороны печени. Они появлялись при введении доз, почти в 25 раз

превышали терапевтическую дозу 75 мг клопидогреля в сутки у человека, и были следствием действия препарата на ферменты, участвующие в печеночном метаболизме. При применении в терапевтических дозах клопидогреля у человека никакого влияния на ферменты, участвующие в печеночном метаболизме, не наблюдалось.

При введении высоких доз клопидогреля животным наблюдалась плохая желудочная переносимость препарата (возникал гастрит, эрозивно поражения желудка и/или рвота).

При введении клопидогреля мышам в течение 78 недель и крысам в течение 104 недель в дозах до 77 мг/кг в сутки (что почти в 25 раз превышали терапевтическую дозу 75 мг клопидогреля в сутки у человека) не получено никаких доказательств канцерогенного действия препарата.

Был проведен целый ряд исследований генотоксичности клопидогреля в условиях *in vitro* и *in vivo*, однако они не обнаружили ни одной генотоксического действия препарата.

Клопидогрел не влиял на репродуктивную функцию самцов и самок крыс, а также не оказывал тератогенного действия ни у крыс, ни у кроликов. При введении самкам крыс в период лактации клопидогрел приводил к незначительной задержке развития потомства. Специальные фармакокинетические исследования по радиоактивно меченым клопидогрелем доказали, что исходное вещество и его метаболиты проникают в грудное молоко. Следовательно, нельзя исключать как непосредственного влияния препарата на потомство (незначительная токсическое действие), так и опосредованного воздействия (вследствие ухудшения вкусовых качеств молока).

Показания

Вторичная профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:

- больных, перенесших инфаркт миокарда (начало лечения - через несколько дней, но не позднее чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения - через 7 дней, но не позднее чем через 6 месяцев после возникновения) или у которых диагностирован заболевания периферических артерий (поражение артерий и атеротромбозом сосудов нижних конечностей);
- больных с острым коронарным синдромом:

- с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе у пациентов, которым был установлен стент в ходе проведения чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
- с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (у больных, получающих стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Профилактика атеротромботических и тромбоемболических событий при фибрилляции предсердий. Клопидогрел в комбинации с АСК показан взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, которые имеют по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий, в которых существуют противопоказания к лечению антагонистами витамина К (АВК) и которые имеют низкий риск возникновения кровотечений, для профилактики атеротромботических и тромбоемболических событий, в том числе инсульта.

Для получения дополнительной информации см. раздел «Фармакологические свойства».

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Острое кровотечение (например язва или внутричерепное кровоизлияние).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Лекарственные средства, применение которых сопровождается повышением риска кровотечений. Через потенциальный аддитивный эффект существует повышенный риск геморрагических осложнений, поэтому одновременное применение таких лекарственных средств с клопидогрелем требует осторожности (см. Раздел «Особенности применения»).

Пероральные антикоагулянты. Одновременное применение препарата Клодия с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения (см. Раздел «Особенности применения»). Хотя применение клопидогреля в дозе 75 мг в сутки не изменяет фармакокинетический профиль S-варфарина или международное нормализованное отношение (МЧС) у пациентов, которые в

течение длительного времени получают лечение варфарином, одновременное применение клопидогреля и варфарина увеличивает риск кровотечения из-за существования независимого влияния на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb, / IIIa. Клопидогрел следует с осторожностью назначать пациентам, которые получают ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb, / IIIa (см. Раздел «Особенности применения»).

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибиторной действия клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако одновременное применение 500 мг АСК 2 раза в сутки в течение одного дня не вызывало значительного увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие приема клопидогреля. Поскольку возможна фармакодинамическая взаимодействие между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. Раздел «Особенности применения»). Несмотря на это, клопидогрел и АСК совместно применяли до 1 года (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Гепарин. По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, клопидогрел не нуждался корректировки дозы гепарина и не изменял действие гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не меняло ингибирующего действия клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможна фармакодинамическая взаимодействие между клопидогрелем и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства. Безопасность одновременного применения клопидогреля, фибриноспецифичных или фибринонеспецифичных тромболитических агентов и гепарин была исследована с участием пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина с АСК (см. Раздел «Побочные реакции»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В ходе клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, одновременное применение клопидогреля и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия исследований по

взаимодействию препарата с другими НПВП до сих пор не выяснено, возрастает риск желудочно-кишечных кровотечений при применении со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в частности ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем (см. Раздел «Особенности применения»).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Необходимо с осторожностью применять одновременно СИОЗС с клопидогрелем за того, что СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск возникновения кровотечений.

Одновременное применение других препаратов. Поскольку клопидогрел превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, скорее всего, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры пресечения следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

К препаратам, подавляющих активность CYP2C19, относятся омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и эфавиренз.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП). Омепразол в дозе 80 мг 1 раз в сутки при одновременном применении с клопидогрелем или в пределах 12 часов между приемами этих препаратов снижал концентрацию активного метаболита в крови на 45% (нагрузочная доза) и на 40% (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением подавление агрегации тромбоцитов на 39% (нагрузочная доза) и на 21% (поддерживающая доза). Ожидается, что в аналогичную взаимодействие с клопидогрелем вступать и эзомепразол.

По результатам обсервационных и клинических исследований получены противоречивые данные о клинических последствий этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных сердечно-сосудистых событий. В качестве меры пресечения не следует одновременно с клопидогрелем применять омепразол или эзомепразол (см. Раздел «Особенности применения»).

Менее выраженное снижение концентраций метаболита в крови наблюдалось при применении пантопразола или лансопразола.

При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки концентрации активного метаболита в плазме уменьшились на 20% (нагрузочная доза) и на 14% (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением среднего показателя подавление агрегации тромбоцитов на 15% и 11% соответственно. Полученные результаты указывают на возможность одновременного применения клопидогреля и пантопразола.

Нет доказательств того, что другие лекарственные средства, уменьшающие выработку кислоты в желудке, такие как, например, H₂-блокаторы или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля.

Комбинация с другими лекарственными средствами. Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелем и другими препаратами для изучения потенциальных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. Клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогреля одновременно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами выявлено не было. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля осталась практически неизменной при одновременном применении с фенobarбиталом и эстрогеном.

Фармакокинетические свойства дигоксина или теофиллина не изменялись при одновременном применении с клопидогрелем.

Антацидные средства не влияли на уровень абсорбции клопидогреля.

Данные, полученные в ходе исследований микросом печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильные метаболиты клопидогреля могут подавлять активность цитохрома P450 2C9. Это может потенциально повышать уровни в плазме крови таких лекарственных средств как фенитоин и толбутамид и НПВП, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450 2C9. Несмотря на это, результаты исследования CAPRIE свидетельствуют, что фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелем.

Лекарственные средства, которые являются субстратами фермента CYP2C8. Было показано, что клопидогрель увеличивает экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что это увеличение экспозиции репаглинида обусловлено ингибированием фермента CYP2C8 глюкоурановой метаболит клопидогреля. Учитывая риск увеличения концентрации в плазме крови, одновременное применение клопидогреля и лекарственных средств, которые выводятся из организма преимущественно с помощью метаболизма, опосредованного ферментом CYP2C8 (таких как

репаглинид, паклитаксел), требует осторожности (см. Раздел «Особенности применения»).

За исключением информации о взаимодействии со специфическими лекарственными средствами, приведенной выше, исследования по взаимодействию клопидогреля с лекарственными средствами, которые обычно назначают больным атеротромбозом, не проводили. Однако пациенты, которые принимали участие в клинических исследованиях клопидогреля, применяли одновременно другие препараты, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, средства, снижающие уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, противодиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты GPIIb/IIIa, без признаков клинически значимого побочного действия.

Значительное снижение влияния активного метаболита клопидогреля и снижение ингибирования тромбоцитов наблюдалось у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию, усиленную ритонавиром или кобицистатом (АРТ). Хотя клиническая значимость этих выводов является неопределенной, наблюдались спонтанные сообщения о ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших усиленную АРТ и перенесли повторные окклюзионные явления после деобструкции или тромботические явления в условиях нагрузочной терапии клопидогрелем. Действие клопидогреля и среднее ингибирования тромбоцитов могут уменьшаться при одновременном применении ритонавира. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение клопидогреля с усиленной АРТ.

Особенности применения

Кровотечение и гематологические расстройства. Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных реакций следует немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдаются симптомы, свидетельствующие о возможности кровотечения (см. Раздел «Побочные реакции»). Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрель следует применять с осторожностью пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2 или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), или другие лекарственные средства, такие как пентоксифиллин, применение которых сопровождается повышением риска геморрагических явлений (см. раздел «Взаимодействие с другими

лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Необходимо внимательно следить за проявлениями у пациентов симптомов кровотечения, в том числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце и хирургических вмешательств. Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может усилить интенсивность кровотечений (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае планового хирургического вмешательства, когда антитромбоцитарных эффект является временно нежелательным, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачу (в т. ч. стоматолога) о том, что они принимают клопидогрель, перед назначением им любой операции или перед применением нового лекарственного средства. Клопидогрель удлиняет продолжительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазной).

Пациентов следует предупредить, что во время лечения клопидогрелем (отдельно или в комбинации с АСК) кровотечение может останавливаться позже, чем обычно, и пациенты должны сообщать врачу о каждом случае необычного (по месту или длительности) кровотечения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Очень редко наблюдались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) после применения клопидогреля, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП является потенциально опасным состоянием, которое может привести к летальному исходу и поэтому требует немедленного лечения, в том числе проведение плазмафереза.

Приобретенная гемофилия. Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после применения клопидогреля. В случае подтвержденного отдельного увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что сопровождается или не сопровождается кровотечением, вопрос о диагностировании приобретенной гемофилии должно быть рассмотрено. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать необходимое лечение; применения клопидогреля таким пациентам следует прекратить.

Недавно перенесенный ишемический инсульт. Из-за недостаточности данных не рекомендуется назначать клопидогрель в первые 7 дней после острого

ишемического инсульта.

Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19). Фармакогенетика У пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме и менее выраженный антитромбоцитарных эффект при применении в рекомендованных дозах клопидогреля.

Поскольку клопидогрел превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, скорее всего, приведет к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме. Однако клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры пресечения следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», перечень ингибиторов CYP2C19 приведены в разделе «Фармакокинетика»).

Субстраты фермента CYP2C8. Необходимо соблюдать осторожность пациентам, которые получают одновременно клопидогрел и лекарственные средства, являющиеся субстратами фермента CYP2C8 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перекрестная гиперчувствительность тиенопиридинов. Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе повышенной чувствительности к другим тиенопиридинов (таких как клопидогрел, тиклопидин, прасугрель), потому что поступали сообщения о перекрестной гиперчувствительности тиенопиридинов. Применение тиенопиридинов может привести к возникновению от легких до тяжелых аллергических реакций, таких как сыпь, отек Квинке, или гематологических реакций, таких как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции и/или гематологические реакции на один тиенопиридины, могут иметь повышенный риск развития той же или другой реакции на другой тиенопиридины. рекомендуется

мониторинг наличия признаков гиперчувствительности у пациентов с известной аллергией на тиенопиридины.

Нарушение функции почек. Терапевтический опыт применения клопидогреля у пациентов с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени. Опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен, поэтому таким больным клопидогрел следует назначать с осторожностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Вспомогательные вещества. Одна таблетка Клодия содержит 2,6 мг лактозы. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Особые предостережения по удалению остатков и отходов. Любой неиспользованный препарат или отходы нужно уничтожить в соответствии с местными требованиями.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Клопидогрел не влияет или оказывает незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Из-за отсутствия клинических данных о применении клопидогреля в период беременности нежелательно назначать женщинам (меры предосторожности).

Опыты на животных не выявили прямого или опосредованного негативного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие (см. Раздел «Доклинические данные по безопасности»).

Кормление грудью. Неизвестно, выводится клопидогрел в грудное молоко. В исследованиях на животных было показано, что он выводится в грудное молоко, поэтому во время лечения препаратом Клодия кормление грудью следует прекратить.

Фертильность. Во время исследований на лабораторных животных не было выявлено отрицательного влияния клопидогреля на фертильность.

Способ применения и дозы

Взрослые, в т.ч. пациенты пожилого возраста.

Клодию принимать по 75 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

У больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение клопидогрелом начинать с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать в дозе 75 мг 1 раз в сутки (с АСК) в дозе 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз АСК повышает риск кровотечения, рекомендуется не превышать дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Результаты клинических исследований свидетельствуют в пользу применения препарата до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

Пациентам с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST клопидогрел принимать по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с однократной нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, с применением тромболитических препаратов или без них. Лечение больных в возрасте от 75 лет начинать без нагрузочной дозы клопидогреля. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать по крайней мере 4 недели. Польза от применения комбинации клопидогреля с АСК более 4 недели при этом заболевании не изучали.

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрел применять в одноразовой дозе 75 мг. Вместе с клопидогрелем следует начать и продолжать применение АСК (в дозе 75-100 мг в сутки) (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

В случае пропуска дозы:

- если с момента, когда нужно было принимать очередную дозу, прошло меньше 12 часов: пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а следующую дозу уже принимать в обычное время;
- если прошло больше 12 часов, пациент должен принимать следующую очередную дозу в обычное время но не удваивать дозу с целью компенсации пропущенной дозы.

Почечная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с почечной недостаточностью ограничен (см. Раздел «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен (см. Раздел «Особенности применения»).

Дети

Клопидогрел не следует применять детям, поскольку не имеет данных об эффективности препарата для этой возрастной категории пациентов (см. Раздел «Фармакологические»).

Передозировка

При передозировке клопидогрелем возможно удлинение времени кровотечения с последующими осложнениями. В случае возникновения кровотечения рекомендуется симптоматическое лечение.

Антидот фармакологической активности клопидогреля неизвестен. При необходимости немедленной коррективной удлиненного времени кровотечения действие клопидогреля может быть прекращено путем переливания тромбоцитарной массы.

Побочные реакции

Краткое описание профиля безопасности.

Безопасность применения клопидогреля исследована у более чем 44000 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях (из них в более чем 12 000 человек курс лечения длился 1 год и дольше). Клинически значимые побочные действия, которые наблюдались в исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, описанные ниже. В исследовании CAPRIE действие клопидогреля в дозе 75 мг в сутки целом была сопоставимой с действием АСК в дозе 325 мг в сутки независимо от возраста, пола или расы больных.

Кроме данных клинических исследований, учитывали данные о побочных реакциях при применении препарата в клинической практике.

Кровотечение было распространенной побочной реакцией, которая наблюдалась как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговый период, во время которых она чаще всего возникала в первый месяц лечения.

В исследовании CAPRIE у пациентов, получавших клопидогрел или АСК, общая частота кровотечения составляла 9,3%. Частота возникновения тяжелых случаев кровотечений была одинаковой для клопидогреля и АСК.

В исследовании CURE не наблюдалось увеличения частоты возникновения крупных кровотечений при применении комбинации клопидогрел + АСК в течение 7 дней после проведения операции аортокоронарного шунтирования у

пациентов, прекративших лечение более чем за 5 дней до хирургического вмешательства. У пациентов, продолжавших лечение течение 5 дней до операции аортокоронарного шунтирования, частота возникновения этого явления составила 9,6% в группе клопидогрел + АСК и 6,3% в группе плацебо + АСК.

В исследовании CLARITY наблюдалось общее повышение частоты возникновения кровотечений в группе, принимавшей клопидогрел + АСК по сравнению с группой, получавшей плацебо + АСК. Частота возникновения сильного кровотечения была подобной в обеих группах. Эта величина была устойчивой в подгруппах пациентов, отличались по начальным параметрам и типу фибринолитика или гепаринотерапии.

В исследовании COMMIT общая частота возникновения крупных нецеребральных или церебральных кровотечений была низкой и подобной в обеих группах.

В исследовании ACTIVE-A частота возникновения крупных кровотечений была выше в группе, получавшей клопидогрел + АСК по сравнению с группой, получавшей плацебо + АСК (6,7% против 4,3%). В обеих группах большие кровотечения были преимущественно экстракраниального происхождения (5,3% в группе клопидогрел + АСК, 3,5% в группе плацебо + АСК), в основном желудочно-кишечные кровотечения (3,5% против 1,8%). Наблюдалось увеличение количества внутричерепных кровотечений в группе клопидогрел + АСК по сравнению с группой плацебо + АСК (1,4% против 0,8% соответственно). Между этими группами не было выявлено статистически достоверной разницы в частоте возникновения летальных кровотечений (1,1% в группе клопидогрел + АСК и 0,7% в группе плацебо + АСК), а также геморрагического инсульта (0,8% и 0,6% соответственно).

Список побочных реакций в виде таблицы.

Побочные эффекты, которые наблюдались во время клинических исследований или при применении лекарственного средства в клинической практике, приведены в таблице ниже. Побочные реакции распределены по системе «Орган-класс», частота их возникновения определена следующим образом: часто (от > 1/100 до < 1/10), нечасто (от > 1/1000 до < 1/100), редко (от > 1/10 000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна. Для каждого класса системы органов побочные эффекты указаны в порядке снижения их тяжести.

Система «Орган-класс»	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко, неизвестна
--------------------------	-------	---------	-------	----------------------------

Со стороны крови и лимфатической системы		тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия	Нейтропения, включая тяжелую нейтропению	Тромботична тромбоцитоп пурпура (ТТТ розділ «Особ застосування апластична а панцитопенія агранулоцит тромбоцитоп гемофілія А, гранулоцитоп анемія
З боку серця				Коуніс-синдр (вазоспастич алергічна стенокардія/ інфаркт міок наслідок реак підвищеної ч до клопідогр
З боку імунної системи				Сироваткова анафілактоїд перехресна гіперчутливі тієнопіридин тиклопідин, п (див. розділ «Особливості застосування
Психічні розлади				Галюцинації, сплутаність с

З боку нервової системи		Внутрішньо-черепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення		Зміна смакових сприйняття
З боку органів зору		Крововилив у ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна)		
З боку органів слуху та лабіринту			Вертиго	
З боку судин	Гематома			Тяжкий крововилив, внутрішньочерепна кровотеча з об'ємним ефектом, рани, васкуліт, артеріальна гіпертензія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Носова кровотеча			Кровотечі респіраторних шляхів (кровотеча з носу, легенева кровотеча), бронхоспазм, інтерстиціальна пневмонія, емфізема, пневмонія
З боку шлунково-кишкового тракту	Шлунково-кишкова кровотеча діарея, абдомінальний біль, диспепсія	Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм	Ретроперитонеальний крововилив	Шлунково-кишкові кровотечі ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, перитоніт, коліт (зокрема виразковий атиповий), лімфоцитарний стоматит

З боку гепатобіліарної системи				Гостра печінка, недостатність аномальні ре показників ф печінки
З боку шкіри та підшкірних тканин	Підшкірний крововилив	Висипання, свербіж, внутрішньошкір крововиливи (пурпура)		Бульозний де (токсичний епідермальни синдром Стів Джонсона, мультиформ гострий генералізова екзантематоз пустульоз (Г ангіоневроти набряк, ерит висипання, к медикаменто синдром гіперчутливо медикаменто висипання з еозинофілією системними (DRESS-синд еритематозні ексфоліативн висипання, е плесканий ли
З боку репродуктив- ної системи та молочних залоз			Гінекомастія	

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини				Кістково-м'язово-кровоциркуляторний синдром (гемартроз), артралгія, мі
З боку нирок та сечовивідних шляхів		Гематурія		Гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в
Загальні розлади та реакції у місці введення препарату	Кровотеча у місці ін'єкції			Гарячка
Зміни у результатах лабораторних досліджень		Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів		

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после одобрения лекарственного средства разрешительными органами является важной процедурой. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения «польза/риск» применения этого лекарственного средства.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке из картона с маркировкой на украинском языке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ФАРМАТЕН ИНТЕРНЕШНЛ СА.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Индастриал Парк Сейпс в префектуре Родопи, Блок № 5, Родопи, 69300, Греция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).