

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЛАВІКС[®]

(PLAVIX[®])

Склад:

діюча речовина: клопідогрель;

1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 300 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, поліетиленгліколь, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, олія рицинова гідрогенізована, оболонка: Опадрі 32К14834, тип II (лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), триацетин, заліза оксид червоний (Е 172)), віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група.

Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів за винятком гепарину.

Код АТХ В01А С04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Клопідогрель – це проліки, один із його метаболітів є інгібітором агрегації тромбоцитів. Для того щоб утворився активний метаболіт, який пригнічує агрегацію тромбоцитів, клопідогрель повинен біотрансформуватися під дією ферментів цитохрому СYP 450. Активний метаболіт клопідогрелю селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його P2Y₂- рецепторами на поверхні тромбоциту та подальшу АДФ-індуковану активацію комплексу глікопротеїну ІІb/ІІІа і, таким чином, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Оскільки зв'язування є необоротним, тромбоцити, що вступили у взаємодію з клопідогрелем, залишаються зміненими впродовж усього періоду їх життя (який становить 7-10 днів), а відновлення нормального функціонування тромбоцитів відбувається зі швидкістю, яка відповідає швидкості оновлення тромбоцитів. Також пригнічується агрегація тромбоцитів, спричинена іншими агоністами, крім АДФ, за рахунок того, що препарат блокує активацію тромбоцитів вивільненням АДФ. Оскільки активний метаболіт утворюється під дією ферментів цитохрому СYP 450, деякі з яких є поліморфними або пригнічуються іншими лікарськими засобами, не в усіх пацієнтів виникає достатнє пригнічення агрегації тромбоцитів.

Фармакодинамічні ефекти. З першого дня застосування препарату у повторних добових дозах 75 мг виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3 і 7 днями застосування. 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.

Клінічна ефективність та безпечність. Безпеку і ефективність клопідогрелю оцінювали в ході 5 подвійних сліпих досліджень, у яких взяли участь понад 88000 пацієнтів: дослідження CAPRIE – порівняння клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) і дослідження CURE, CLARITY, COMMIT та ACTIVE-A, 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 наглядом від 1 до 3 років. У підгрупі інфаркту міокарда більшість пацієнтів отримували АСК у перші декілька днів після його розвитку.

Клопідогрель порівняно з АСК достовірно знижував частоту розвитку нових ішемічних подій (комбінована кінцева точка, яка складалася з інфаркту міокарда, ішемічного інсульту і судинної смерті). При проведенні аналізу відповідно до призначеного на початку дослідження лікування, 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 за відповідними захворюваннями (інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і ЗПА) показав, що найбільший ефект (що досягав статистичної достовірності при $p = 0,003$) спостерігався у пацієнтів із ЗПА (особливо у тих, хто переніс інфаркт міокарда) (ВЗР = 23,7 %; ДІ: 8,9 – 36,2), менший ефект (що достовірно не відрізнявся від ефекту АСК) був у пацієнтів з інсультом (ВЗР = 7,3 %; ДІ: -5,7 - 18,7 [$p=0,258$]). У пацієнтів, включених у дослідження, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, вплив клопідогрелю за чисельними показниками був меншим, 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 віком понад 75 років був нижчим, ніж у пацієнтів віком до 75 років.

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

Гострий коронарний синдром. У дослідження CURE було включено 12 562 пацієнти з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), в яких за останні 24 години спостерігався напад болю в грудях або симптоми ішемії. У пацієнтів були зміни на 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 (навантажувальна доза 300 мг з подальшим застосуванням добової дози 75 мг, $n=6259$) або плацебо ($n=6303$), обидва у комбінації з АСК (75-325 мг один раз на добу) та іншою стандартною терапією. Тривалість лікування була до одного року. У ході дослідження CURE 823 (6,6 %) пацієнти отримували також супутню терапію антагоністом глікопротеїнових рецепторів GРІІb/ІІІа. Більш ніж 90 % пацієнтів отримували гепарини. Така супутня терапія статистично достовірно не впливала на відносну частоту виникнення кровотеч при лікуванні клопідогрелем і плацебо.

Кількість пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки [серцево-судинна смерть (ССС), ІМ або інсульт], становила 582 (9,3 %) у групі клопідогрелю і 719 (11,4 %) у групі плацебо. Відносне зниження ризику становило 20 % (95 % ДІ 10 %-28 %; $p=0,00009$) для групи клопідогрелю (17 % – при консервативному лікуванні, 29 % – при проведенні черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики з або без встановлення стенту і 10 % – при проведенні аортокоронарного 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 виникнення кровотечі залишався (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування клопідогрелю під час дослідження CURE знижувало потребу у тромболітичній терапії (ВЗР = 43,3 %; ДІ: 24,3 % - 57,5 %) та в інгібіторах глікопротеїнових рецепторів GРІІb/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 групі плацебо. Відносне зниження ризику становило 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 спостерігалось.

Результати, одержані у групах пацієнтів із різними характеристиками (наприклад нестабільна стенокардія або ІМ без зубця Q, рівень ризику від низького до високого, діабет, необхідність реваскуляризації, вік, стать тощо), збігалися з результатами первинного аналізу. Зокрема, додатковий аналіз 2 172 пацієнтів (17 % усієї групи пацієнтів CURE), яким було встановлено стент (Stent-CURE), показав, що при лікуванні

клопідогрелем порівняно з плацебо спостерігається достовірне ВЗР (26,2 %), що свідчить на користь клопідогрелю у попередженні розвитку первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт), а також достовірне 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 додаткового аналізу групи пацієнтів співпадають з результатами всього дослідження.

Сприятливий ефект клопідогрелю був продемонстрований незалежно від отримання невідкладного та довготривалого лікування іншими серцево-судинними засобами (такими як, гепарин/низькомолекулярний гепарин, інгібітори глікопротеїнових рецепторів GРІІb/ІІа, ліпідознижуючі препарати, бета-блокатори та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)). Ефективність клопідогрелю не залежала від дози АСК (75-325 мг один раз на добу).

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

У дослідження CLARITY було включено 3491 пацієнта, у яких протягом останніх 12 годин відбувся ІМ з підйомом сегмента ST і яким була запланована тромболітична терапія. Пацієнти одержували клопідогрель (300 мг навантажувальної дози, далі – по 75 мг/добу, n=1752) або плацебо (n=1739), обидва у комбінації з АСК (навантажувальна доза – 150-325 мг з подальшим застосуванням по 75-162 мг/добу), фібринолітичним препаратом та у разі необхідності – гепарином. Подальше спостереження за пацієнтами тривало 30 днів. Первинною кінцевою точкою була оклюзія інфарктзалежної артерії, виявлена на ангіограмі перед випискою з клініки, смерть або рецидив ІМ перед проведенням коронарної ангіографії. Для пацієнтів, яким не проводили ангіографію, первинною кінцевою точкою була смерть або рецидив інфаркту міокарда до 8 доби або до моменту виписки з клініки. Серед пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні, було 19,7 % жінок та 29,2 % пацієнтів у віці від 65 років і старше. Загалом 99,7 % пацієнтів отримували фібринолітичні препарати (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, її абсолютне зниження становило 6,7 % з перевагою у 36 % на користь клопідогрелю (95 % ДІ: 24 – 47 %; $p < 0,001$), в основному у зв'язку зі зменшенням випадків розвитку оклюзії, пов'язаної з інфарктом артерії. Така перевага спостерігалася в усіх наперед визначених підгрупах пацієнтів, розподілених за віком, статтю, локалізацією інфаркту і видом отримуваної терапії фібринолітиками або гепаринами.

Двофакторний дизайн дослідження COMMIT включав 45 852 пацієнти, у яких протягом останніх 24 годин спостерігалася виникнення симптомів, які дають можливість запідозрити ІМ, що підтверджується відхиленнями від норми показників ЕКГ (наприклад підйом чи депресія сегменту ST або блокада лівої ніжки пучка Гіса). Пацієнти отримували клопідогрель (75 мг/добу, n=22 961) або плацебо (n=22 891) у комбінації з АСК (162 мг/добу) протягом 28 днів або до виписки з лікарні. Комбінованими первинними кінцевими точками були летальними з будь-якої причини і перший рецидив інфаркту міокарда, інсульт. У групі пацієнтів було 27,8 % жінок, 58,4 % пацієнтів ≥ 60 років (26 % ≥ 70 років) і 54,5 % пацієнтів, які отримували фібринолітичні препарати.

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

Фібриляція передсердь У дослідження ACTIVE-W та ACTIVE-A, які були окремими дослідженнями в межах програми ACTIVE, були включені пацієнти з фібриляцією передсердь (ФП), які мали щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій. Ґрунтуючись на критеріях включення у дослідження, лікарі залучали пацієнтів до дослідження ACTIVE-W, якщо вони були кандидатами на отримання терапії антагоністами вітаміну К (АВК) (наприклад варфарином). У дослідження ACTIVE-A були включені пацієнти, які не могли отримувати АВК-терапію через протипоказання або небажання отримувати це лікування.

Дослідження ACTIVE-W продемонструвало, що антикоагулянтна терапія антагоністами вітаміну К була більш ефективною, ніж лікування клопідогрелем та АСК.

Дослідження ACTIVE-A (n = 7554) було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням, в якому порівнювали клопідогрель 75 мг на добу + АСК (n = 3772) із плацебо + АСК (n = 3782). Рекомендована доза АСК становила від 75 до 100 мг на добу. Пацієнти отримували лікування протягом періоду до 5 років.

Пацієнти, рандомізовані у програму ACTIVE, мали документально підтверджену ФП, тобто постійну форму ФП, або щонайменше 2 епізоди пароксизмальної ФП впродовж останніх 6 місяців та принаймні один із таких факторів ризику: вік більше 75 років чи вік від 55 до 74 років та/або цукровий діабет, що потребує медикаментозного лікування, або документально підтверджений перенесений ІМ, або документально підтверджена ішемічна хвороба серця; лікування з приводу системної артеріальної гіпертензії; раніше перенесений інсульт, транзиторна ішемічна атака (ТІА) або системна емболія без ураження структур ЦНС; дисфункція лівого шлуночка із показником фракції викиду лівого шлуночка <45 % або документально підтверджене захворювання периферичних судин. Середній бал за шкалою CHADS2 становив 2 (в межах 0-6).

До основних критеріїв виключення пацієнтів із дослідження належали документально підтверджена виразкова хвороба впродовж останніх 6 місяців; внутрішньомозкова кровотеча в анамнезі, серйозна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів <50 x 10⁹/л); потреба у застосуванні клопідогрелю або пероральних антикоагулянтів (ПАК) або непереносимість будь-якої з цих двох речовин.

Сімдесят три відсотки (73 %) пацієнтів, включених у дослідження ACTIVE-A, не могли отримувати АВК у зв'язку із висновками лікаря через неможливість проведення моніторингу міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), схильність до падіння чи травми голови або наявність специфічного фактора ризику виникнення кровотечі; у 26 % пацієнтів, рішення лікаря ґрунтувалося на небажанні пацієнта отримувати АВК.

Серед пацієнтів було 41,8 % жінок. Середній вік становив 71 рік, 41,6 % пацієнтів були віком понад 75 років. Загалом 23 % хворих отримували антиаритмічні засоби, 52,1 % – бета-блокатори, 54,6% - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та 25,4 % – статини.

Кількість пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки (час до першого виникнення інсульту, ІМ, системної емболії без ураження структур ЦНС або судинної смерті), становила 832 (22,1 %) у групі пацієнтів, які отримували клопідогрель + АСК, та 924 (24,4 %) у групі плацебо + АСК (відносне зниження ризику на 11,1 %, 95 % ДІ 2,4 % – 19,1 %; p = 0,013), що переважно завдячує значному зниженню кількості випадків інсульту. Інсульти виникли у 296 (7,8 %) пацієнтів, які отримували клопідогрель + АСК, та 408 (10,8 %) пацієнтів, які отримували плацебо + АСК (відносне зниження ризику на 28,4 %; 95 % ДІ, 16,8 % - 38,3 %, p = 0,00001).

Діти. У ході дослідження з підвищенням доз, що проводилося серед 86 новонароджених або немовлят віком до 24 місяців, які мають ризик виникнення тромбозу (PICOLO), клопідогрель застосовували у послідовних дозах 0,01, 0,1 і 0,2 мг/кг новонародженим і немовлятам і у дозі 0,15 мг/кг тільки новонародженим. При дозі 0,2 мг/кг середній показник інгібування агрегації тромбоцитів дорівнював 49,3 % (5 мкМ АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів), що було порівняним із таким у дорослих, які отримували Плавіку дозі 75 мг/на добу.

У ході рандомізованого, подвійного сліпого дослідження у паралельних групах (CLARINET) 906 дітей (новонароджених і немовлят) із вродженою вадою серця ціанотичного типу, яким проводили паліативну операцію зі створення системно-легеневого артеріального шунта, були рандомізовані для отримання клопідогрелю 0,2 мг/кг (n = 467) або плацебо (n = 439) із одночасним проведенням супутньої базової терапії до моменту проведення другого етапу операції. Середній час між проведенням паліативної операції зі створення шунта і першим введенням досліджуваного препарату становив 20 днів. Приблизно 88 % пацієнтів одночасно отримували АСК (від 1 до 23 мг/кг/на добу). Достовірних відмінностей між групами стосовно досягнення первинної комбінованої кінцевої точки, яка складалася з випадків смерті, тромбозу шунта або проведення хірургічного втручання на серці до 120 дня життя після виникнення події, спричиненої тромбозом, не спостерігалось і становило 89 [19,1 %] у групі клопідогрелю і 90 [20,5 %] у групі плацебо (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Найбільш частою побічною реакцією, як у групі клопідогрелю, так і у групі плацебо, був розвиток кровотечі, проте достовірних відмінностей між групами у частоті її виникнення виявлено не було. Під час подальшого довгострокового періоду спостереження за побічними явищами 26 пацієнтів, у яких шунт залишався на момент досягнення 1-річного віку, отримували клопідогрель до досягнення 18-місячного віку. Під час цього періоду спостереження профіль безпеки

препарату не змінювався.

У ході досліджень CLARINET і PICOLO застосовувався відновлений розчин клопідогрелю. У ході дослідження відносної біодоступності у дорослих відновлений розчин клопідогрелю продемонстрував аналогічний ступінь і трохи вищу швидкість абсорбції основного циркулюючого (неактивного) метаболіту порівняно із зареєстрованою таблетованою формою препарату.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому одноразової та багаторазових доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середні пікові концентрації в плазмі незміненого клопідогрелю (близько 2,2-2,5 нг/мл після одноразової дози 75 мг перорально) досягалися приблизно через 45 хв після прийому дози.

Абсорбція становить не менше 50 %, за даними екскреції 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* існують два основних шляхи його метаболізму: один відбувається за участю естераз та призводить до гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (яке становить 85 % усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому P450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У 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 необоротно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Показник C_{max} для активного метаболіту є вдвічі вищим після прийому одноразової навантажувальної дози 300 мг клопідогрелю порівняно із тим, що спостерігається після 4-денного приймання підтримувальної дози 75 мг. C_{max} досягається приблизно через 30-60 хвилин після прийому препарату.

Виведення. Через 120 годин після прийому внутрішньо міченого ^{14}C -клопідогрелю у людини приблизно 50 % мітки виводилося із сечею і близько 46 % – із калом. Після перорального прийому разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює в крові, становить 8 годин після одноразового і багаторазового прийому препарату.

Фармакогенетика. CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіту, так і проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю та антитромбоцитарні ефекти, за даними вимірювання агрегації тромбоцитів *in vivo*, відрізняються залежно від генотипу CYP2C19. Алель CYP2C19*1 відповідає повністю функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідають нефункціонуючому метаболізму. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 є відповідальними за більшість алелей, що ослаблюють функціонуючий метаболізм, у пацієнтів європеїдної (85 %) та монголоїдної (99 %) рас зі зниженим метаболізмом. Інші алелі, асоційовані із відсутнім або ослабленим метаболізмом, зустрічаються значно рідше. До них належать CYP2C19*4, *5, *6, *7 та *8. Пацієнт зі зниженим метаболізмом має два нефункціональних алелі, як зазначено вище. Згідно із опублікованими даними генотипи CYP2C19, які відповідають зниженому метаболізму, зустрічаються у 2% пацієнтів європеїдної раси, 4% пацієнтів негроїдної раси та 14% пацієнтів монголоїдної раси. Зараз існують тести, які дають змогу визначити генотип CYP2C19.

У ході перехресного дослідження за участю 40 здорових добровольців, по 10 у кожній з чотирьох груп, що відповідають певному типу метаболізму CYP2C19 (надшвидкий, інтенсивний, проміжний та знижений), оцінювалися фармакокінетика та антитромбоцитарні ефекти при застосуванні дози 300 мг із подальшим прийомом дози 75 мг на добу, а також дози 600 мг із подальшим прийомом дози 150 мг на добу. Кожен із цих видів лікування застосовувався в цілому впродовж 5 днів (до досягнення стабільного стану). Не було виявлено суттєвих відмінностей у показниках концентрації активного метаболіту у крові та середніх показниках пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ) між особами із надшвидким, інтенсивним та проміжним метаболізмом. У осіб зі зниженим метаболізмом концентрація активного метаболіту у крові знизилася на 63-71 % порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом. Після застосування режиму дозування 300 мг/75 мг антитромбоцитарні ефекти в осіб зі зниженим метаболізмом були менш вираженими, при цьому середній показник ПАТ (5 мкМ АДФ) становив 24 % (24 години) і 37 % (день 5)

порівняно з ПАТ 39 % (24 години) і 58 % (день 5) у осіб з інтенсивним метаболізмом та 37 % (24 години) і 60 % (день 5) у осіб із проміжним метаболізмом. Коли для пацієнтів зі зниженим метаболізмом застосовувався режим дозування 600 мг/150 мг, концентрація активного метаболіту у крові була вищою, ніж при застосуванні режиму дозування 300 мг/75 мг. Крім того, показники ПАТ становили 32 % (24 години) та 61 % (день 5) і були вищими, ніж у осіб зі зниженим метаболізмом, які отримували дози 300 мг/75 мг, та подібними до показників в інших групах, виділених залежно від типу метаболізму CYP2C19, при застосуванні режиму дозування 300 мг/75 мг. За результатами досліджень клінічних ефектів належний режим дозування для цієї групи пацієнтів не був визначений.

Аналогічно до результатів, наведених вище, метааналіз 6 досліджень з урахуванням показників рівноважного стану 335 пацієнтів, які отримували клопідогрель, продемонстрував, що концентрація активного метаболіту у крові знизилася на 28 % у пацієнтів з проміжним метаболізмом і на 72 % у пацієнтів зі зниженим метаболізмом; інгібування агрегації тромбоцитів (5 мкМ АДФ) також зменшилося, при цьому різниця у показниках ПАТ становила 5,9 % та 21,4 % відповідно порівняно з такими показниками у пацієнтів з інтенсивним метаболізмом.

Вплив генотипу CYP2C19 на клінічні результати у пацієнтів, які отримували клопідогрель, у ході рандомізованих контрольованих випробувань не вивчався. Проте було проведено цілу низку ретроспективних аналізів з метою оцінки цього ефекту у пацієнтів, які отримували клопідогрель, з такими результатами генотипування: CURE (n = 2721), CHARISMA (N = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477), і ACTIVE-A-(n = 601). Крім того, опубліковано результати декількох когортних досліджень.

У ході аналізу TRITON-TIMI 38 та 3 когортних досліджень (Collet, Sibbing, Giusti) комбінована група, яка складалася з пацієнтів із проміжним та зниженим метаболізмом, мала значно вищі показники частоти виникнення серцево-судинних подій (смерть, інфаркт міокарда та інсульт) або тромбозу стентів, ніж пацієнти із інтенсивним метаболізмом.

У ході аналізу CHARISMA та одного когортного дослідження (Simon) у пацієнтів зі зниженим метаболізмом спостерігалася підвищена частота виникнення подій порівняно з такою у пацієнтів з інтенсивним метаболізмом.

Аналізи CURE, CLARITY, ACTIVE-A та одне з когортних досліджень (Trenk) не показали різниці у частоті виникнення серцево-судинних подій залежно від особливостей метаболізму.

Жоден із цих аналізів не включав достатньої кількості пацієнтів для того, щоб можна було виявити різницю у клінічних результатах у пацієнтів зі зниженим метаболізмом.

Особливі категорії пацієнтів. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю не досліджувалася у нижчезазначених особливих категорій пацієнтів.

Ниркова недостатність. Після регулярного прийому 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 добровольців, 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 прийому 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 добровольців. Середнє подовження часу кровотечі також було однаковим в обох групах.

Расова приналежність. Поширеність алелей CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється залежно від расової/етнічної приналежності (див. розділ «Фармакогенетика»). Існують обмежені дані стосовно пацієнтів монголоїдної раси, які дають змогу 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 тваринах, були зміни з боку печінки. Вони з'являлися при введенні доз, що призводили до концентрації клопідогрелю в крові, майже у 25 разів вище концентрацій, 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 жодного впливу на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі, не спостерігався.

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

При введенні клопідогрелю мишам впродовж 78 тижнів та шурам 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 жодної генотоксичної дії препарату.

Клопідогрель не впливав на репродуктивну функцію шурів, а також не чинив тератогенної дії ні у шурів, ні у кролів. При введенні шурам у період лактації клопідогрель призводив до незначної затримки розвитку потомства. Спеціальні фармакокінетичні дослідження з радіоактивно міченим 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).

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів:

- 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);
- 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 (АСК);
 - із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (пацієнти, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія).

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, в тому числі інсульту.

Для отримання додаткової інформації дивіться розділ «Фармакологічні властивості».

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування препарату Плавікс[®] з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу не змінює фармакокінетичний профіль S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) у пацієнтів, які впродовж тривалого часу отримують лікування варфарином, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів П₂/У₃А. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори глікопротеїнових рецепторів П₂/У₃А (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторної дії клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК 2 рази на добу протягом одного дня не спричиняло 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 застосовували одночасно протягом до одного року (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Гепарин. За даними клінічного дослідження, проведеного за участю здорових добровольців, клопідогрель не потребував корегування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючої дії 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 препаратів та гепарину була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота розвитку клінічно значущих кровотеч була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину з АСК (див. розділ «Побічні реакції»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У ході клінічного дослідження, проведеного за участю здорових добровольців, одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень 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»).

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗС). ІЗЗС мають вплив на активацію тромбоцитів і збільшують ризик кровотечі, тому супутнє застосування ІЗЗС з клопідогрелем слід проводити з обережністю.

Одночасне застосування інших препаратів. Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією СYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів СYP2C19 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

До препаратів, що пригнічують активність СYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін та хлорамфенікол.

Інгібітори протонної помпи (ІПП). Омепразол у дозі 80 мг один раз на добу, при супутньому застосуванні з клопідогрелем або в межах 12 годин між прийомами цих двох препаратів знижував концентрацію активного метаболіту у крові на 45% (навантажувальна доза) і 40% (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39% (навантажувальна доза) і 21% (підтримуюча доза). Очікується аналогічна взаємодія клопідогрелю і езомепразолу.

За результатами обох (обсерваційного та клінічного) випробувань отримані суперечливі дані стосовно клінічних наслідків цих фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних подій. Як запобіжний захід не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол (див. розділ «Особливості застосування»).

Менш виражене зниження концентрацій метаболіту у крові спостерігалася при застосуванні пантопразолу або лансопразолу.

При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг один раз на добу плазматичні концентрації активного метаболіту знизилися на 20% (навантажувальна доза) та на 14% (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням середнього показника пригнічення агрегації тромбоцитів на 15% та 11%, відповідно. Отримані результати вказують на можливість одночасного застосування клопідогрелю та пантопразолу.

Немає доказів того, що інші лікарські засоби, які зменшують продукцію кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H₂ блокатори (за винятком циметидину, який є інгібітором СYP2C9) або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Було проведено низку 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 незміненою при одночасному застосуванні *зфенобарбіталом* та *естрогеном*.

Фармакокінетичні властивості *дигоксину* або *теофіліну* не змінювалися при одночасному застосуванні з клопідогрелем.

Результати дослідження CAPRIE свідчать, що фенітоїн і толбутамід, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9, можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження 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 ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa, без ознак клінічно значущої побічної дії.

Особливості застосування.

Кровотеча та гематологічні розлади. 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 пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa, НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 або інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗС). 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 це може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі планового хірургічного втручання, що тимчасово не потребує застосування антитромбоцитарних засобів, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у т.ч. стоматолога) 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 пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та 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.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура. Дуже рідко спостерігалися випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. **ТТП є потенційно небезпечним станом, який може призводити до летального наслідку і тому потребує негайного лікування, в тому числі проведення плазмаферезу.**

Нещодавно перенесений ішемічний інсульт. У пацієнтів з нещодавно перенесеною транзиторною ішемічною атакою або ішемічним інсультом та які мають високий ризик повторних ішемічних подій, застосування комбінації ацетилсаліцилової кислоти (АСА) та клопідогрелю показало підвищення частоти розвитку сильних кровотеч. Тому дана комбінація повинна застосовуватись з обережністю крім тих клінічних ситуацій, де дана комбінація довела свою користь.

Набута гемофілія. Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого збільшення АЧТЧ (активованого часткового тромбoplastинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання про діагностування набутої гемофілії повинно бути розглянуто. Пацієнти, з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати лікування, застосування клопідогрелю повинно бути

припинено.

Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19).

Фармакогенетика. У пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі та менш виражений антитромбоцитарний ефект. Зараз існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта.

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. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); перелік інгібіторів CYP2C19 наведено у розділі «Фармакокінетика»).

Перехресна реактивність поміж тієнопіридинів. Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну реактивність поміж тієнопіридинів (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до важких алергічних реакцій, таких як висип, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які в минулому мали в анамнезі алергічні реакції і/або гематологічні реакції на один тієнопіридин можуть мати підвищений ризик розвитку тієї ж або іншої реакції на інший тієнопіридин. Моніторинг на перехресну реактивність рекомендується.

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

Порушення функції печінки. Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та ризиком виникнення геморагічного діатезу обмежений. Тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини. Кожна таблетка препарату Плавік[®] містить 12 мг лактози. Пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

Кожна таблетка препарату Плавік[®] містить 13,2 мг олії рицинової гідрогенізованої, яка може спричинити розлад шлунка та діарею.

Особливі застереження щодо видалення залишків та відходів. Будь-який невикористаний препарат або відходи потрібно знищити відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним (застережний захід).

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

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у груднемолоко. Дослідження на тваринах показали, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Плавік[®] годування груддю слід припинити.

Фертильність. Під час досліджень на лабораторних тваринах не було виявлено негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

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.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та хворі літнього віку. Таблетка 300 мг призначена для застосування як навантажувальна доза пацієнтам з гострим коронарним синдромом.

Лікування клопідогрелем хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують дозою 75 мг один раз на добу (ацетилсаліцилової кислотою у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти 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.

Хворим 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, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком понад 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. Користь від застосування комбінації клопідогрелю з АСК протягом періоду понад чотири тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовують у одноразовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

У разі пропуску дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу минуло менше 12 годин, пацієнт повинен негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час.
- якщо минуло більше ніж 12 годин, пацієнт повинен приймати наступну чергову дозу у звичний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

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

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

Діти. Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дослідження ефективності препарату не проводилися (дивіться розділ «Фармакодинаміка»).

Передозування.

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

Антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. При необхідності негайного корегування подовженого часу кровотечі дію клопідогрелю можна припинити шляхом переливання тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

Безпека застосування клопідогрелю досліджена у більше ніж 44 000 пацієнтів, які взяли участь у клінічних дослідженнях (з них у більше ніж 12 000 осіб курс лікування тривав 1 рік і довше). Клінічно значущі побічні дії, що спостерігалися у ході досліджень CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT та ACTIVE-A, описані нижче. У ході дослідження 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 під час клінічних досліджень, так і у ході постмаркетингових досліджень, протягом яких вона найчастіше виникала в перший місяць лікування.

У ході дослідження CAPRIE у пацієнтів, які застосовували клопідогрель або АСК, загальна частота кровотечі становила 9,3 %. Частота виникнення тяжких випадків кровотеч була однаковою для клопідогрелю та АСК.

У ході дослідження CURE не спостерігалася збільшення частоти виникнення значних кровотеч при застосуванні комбінації клопідогрель+АСК впродовж 7 днів після проведення операції аортокоронарного шунтування у пацієнтів, які припинили лікування більше ніж за 5 днів до хірургічного втручання. У пацієнтів, які продовжували лікування впродовж 5 днів до операції аорто-коронарного шунтування, частота виникнення цього явища становила 9,6 % у групі клопідогрель+АСК та 6,3 % у групі плацебо+АСК.

У ході дослідження CLARITY спостерігалось загальне підвищення частоти виникнення кровотеч у групі, яка приймала клопідогрель+АСК, порівняно з групою, яка отримувала плацебо + АСК. Частота виникнення тяжкої кровотечі була подібною в обох групах. Ця величина була стійкою у підгрупах хворих, що відзначалися за вихідними параметрами і типом фібринолітика або гепаринотерапії.

У ході дослідження COMMIT загальна частота виникнення тяжких нецеребральних великих кровотеч або церебральних кровотеч була низькою і подібною.

У ході дослідження ACTIVE-А частота виникнення значних кровотеч була вищою у групі, яка отримувала клопідогрель+АСК, порівняно з такою у групі, яка отримувала плацебо+АСК (6,7 % проти 4,3 %). В обох групах значні кровотечі були переважно екстракраніального походження (5,3 % у групі клопідогрель+АСК, 3,5 % у групі плацебо+АСК), в основному шлунково-кишкові кровотечі (3,5% проти 1,8%). Спостерігалось збільшення кількості внутрішньочерепних кровотеч у групі клопідогрель+АСК порівняно з групою плацебо+АСК (1,4 % проти 0,8 %, відповідно). Між цими групами не було виявлено статистично достовірної різниці у частоті виникнення летальних кровотеч (1,1 % у групі клопідогрель+АСК та 0,7 % у групі плацебо+АСК), а також геморагічного інсульту (0,8 % та 0,6 % 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 \square 1/100 до \square 1/10), непоширені (від \square 1/1000 до \square 1/100), рідко поширені (від \square 1/10000 до \square 1/1000), дуже рідко поширені (< 1/10000), частота невідома. Для кожного класу системи органів побічні ефекти представлені в порядку зниження їх тяжкості.

Системи органів	
	Поширені
	Непоширені
	Рідко поширені
	Дуже рідко поширені, частота невідома*
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	
Тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія	
Нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію	
Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, анемія, набута гемофілія А	

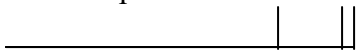
Розлади з боку
імунної системи

Сироваткова хвороба,
анафілактоїдні реакції,
перехресна
гіперчутливість до
лікарських засобів
групи тієнопіридинів
(таких як тиклопідин,
прасугрель) (див.
розділ «Особливості
застосування»)*

Кровотеча в ділянці
ока (кон'юнктивальна,
окулярна, ретинальна)

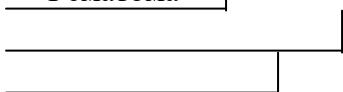
Розлади з боку
органів слуху та
лабіринту

Вертиго



Судинні розлади

Гематома



Тяжка кровотеча,
кровотеча з
операційної рани,
васкуліт, артеріальна
гіпотензія

Респіраторні,
торакальні та
медіастинальні
порушення

Кровотечі в слизовій

оболонці
респіраторного шляху
(кровохаркання,
легеневі кровотечі),
бронхоспазм,
інтерстиціальний
пневмоніт,
еозинофільна
пневмонія.

Розлади з боку
шлунково-
кишкового тракту

Шлунково-
кишкові
кровотечі,
діарея,
абдоміналь-

несальний

крововилив

Шлунково-кишкові та
ретроперитонеальні
кровотечі з летальним
наслідком, панкреатит,
коліт (зокрема
виразковий або
лімфоцитарний),
стоматит

Розлади з боку
гепатобіліар-ної
системи

Гостра печінкова
недостатність, гепатит,
аномальні результати
показників функції
печінки

