

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЛОПРЕЛ (LOPIREL)

Склад:

діюча речовина: клопідогрель;

1 таблетка містить клопідогрелю бісульфату 97,86 мг, що еквівалентно 75 мг клопідогрелю;

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, гліцерол дибегенат, тальк;

оболонка: Opadry II 85G34669 рожевий (спирт полівініловий, тальк, макрогол 3350, лецитин, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти.

Код АТС B01A C04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування – через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування – через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- у хворих із гострим коронарним синдромом:
 - 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 (у хворих, 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, у тому числі інсульту.

Для отримання додаткової інформації див. розділ «Фармакологічні властивості».

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, у разі пептичної виразки або внутрішньочерепного крововиливу).

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у тому числі хворі літнього віку. Лопірел приймають перорально по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

Лікування клопідогрелем у хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) слід розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою

75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від комбінації клопідогрелю з АСК понад чотири тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовують в однократній 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 12 годин, пацієнт повинен приймати наступну чергову дозу у звичний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

Діти. Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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

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

Побічні реакції.

Найпоширенішою побічною реакцією була кровотеча і найчастіше виникала у перший місяць лікування. При застосуванні клопідогрелю спостерігалися нижчезазначені порушення.

З боку кровоносної та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія; нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію; тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія.

З боку імунної системи: сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна гіперчутливість між тієнопіридинами (такими як тіклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки: галюцинації, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення; зміна смакового сприйняття.

З боку органів зору: кровотеча в ділянці ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна).

З боку органів слуху та лабіринту: запаморочення.

З боку судинної системи: гематома; тяжка кровотеча, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: носова кровотеча; кровотечі з респіраторних шляхів (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі/ крововилив (у деяких випадках – з летальним наслідком), діарея, абдомінальний біль, диспепсія; виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм; панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини підшкірний крововилив/утворення синців; висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура); бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, макулопапульозне, еритематозне або ексфоліативне висипання, кропив'янка, екзема, плоский лишай, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром).

Скелетно-м'язові порушення: скелетні-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.
З боку нирок та сечовивідних шляхів: гематурія, гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.
Загальний стан: кровотечі у місці ін'єкції, гарячка.
Дослідження: подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Передозування. При передозуванні клопідогрелю можливе 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Оскільки немає клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності, небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

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

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко жінки. Дослідження на тваринах показали, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Лопірел годування груддю слід припинити.

Фертильність. Дослідження на тваринах не виявили негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

Діти. Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів (див. розділ *Фармакодинаміка*).

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 П₂/П₃ або нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи інгібітори ЦОГ-2, або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. 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 зазвичай і що вони повинні повідомляти лікаря про кожен 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, у тому числі і проведення плазмаферезу.

Набуто гемофілія. Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого збільшення АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання 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.

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

У пацієнтів з нещодавно перенесеною транзиторною ішемічною атакою або ішемічним інсультом та які мають високий ризик повторних ішемічних подій, застосування комбінації ацетилсаліцилової кислоти (АСК) 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.

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»).

Перехресні реакції між тієнопіридинами

Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тіклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну алергію між тієнопіридинами (див. розділ «Побічні реакції»). Тієнопіридини можуть призвести до розвитку алергічної реакції від легкого дояжжого ступеня таких як висип, ангіоневротичний набряк, або гематологічних перехресних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. У пацієнтів з розвитком алергічних та/або гематологічних реакцій в анамнезі при застосуванні одного з тієнопіридинів підвищується ризик розвитку подібних або інших реакцій при застосуванні інших тієнопіридинів. Рекомендується пильний нагляд за пацієнтом з відомою алергією на тієнопіридини.

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 можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини. Лопірел містить лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Лопірел містить лецитин (соєва олія). Тому пацієнтам з гіперчутливістю до арахісу або сої даний препарат не слід застосовувати.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування Лопірелу 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 ІІb/ІІІa. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa (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 та ацетилсаліциловою кислотою з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, клопідогрель і АСК сумісно застосовували до 1 року (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Гепарин. За наявними даними, 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 агентів та гепарину хворим 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). Одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інігібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик кровотеч, тому необхідно дотримуватися обережності при їх одночасному застосуванні з клопідогрелем

Одночасне застосування інших препаратів. Оскільки клопідогрель перетворюється в активний метаболіт частково під дією CYP2C19, 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 CYP2C19 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін та хлорамфенікол.

Інгібітори протонної помпи (ІПП). Омепразол у дозі 80 мг 1 раз на добу при супутньому застосуванні з клопідогрелем (як при одночасному прийомі, так і при 12-годинному інтервалі 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, що в аналогічну взаємодію з клопідогрелем вступатиме і езомепразол.

Дані стосовно клінічних наслідків цих фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних подій є суперечливими. 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 1 раз на добу плазматичні концентрації активного метаболіту зменшилися 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 продукування кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H₂-блокатори (за винятком циметидину, який є інгібітором CYP2C9) або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *затенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася практично незмінною при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом* та *естрогеном*.

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

Антацидні засоби не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це може потенційно підвищувати рівні у плазмі таких лікарських засобів, як *фенітоїн* і *толбутамід* та *НПЗП*, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9.

Фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають хворим на атеротромбоз, не проводилися. Однак відомо, що у пацієнтів, які одночасно з клопідогрелем застосовували інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи G_{PIIb/IIIa}, не відзначалось клінічно значущої побічної дії.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Клопідогрел відноситься до проліків, один з метаболітів якого є інгібітором агрегації тромбоцитів. Клопідогрел метаболізується ферментами CYP450 з утворенням активного метаболіту, який пригнічує агрегацію тромбоцитів. Активний метаболіт клопідогрелю селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його тромбоцитарним рецептором P2Y₁₂ і наступну опосередковану АДФ активацію комплексу глікопротеїну G_{PIIb/IIIa}, пригнічуючи таким чином агрегацію тромбоцитів. Внаслідок незворотного зв'язування вплив виявляється на тромбоцити на всю тривалість їхнього існування (приблизно 7-10 днів), а відновлення нормальної функції тромбоцитів відповідає швидкості їхнього оновлення. Агрегація тромбоцитів, спричинена іншими агоністами, ніж АДФ, також пригнічується шляхом блокади ампліфікації активації тромбоцитів шляхом вивільнення АДФ.

Оскільки активний метаболіт утворюється за участю ферментів CYP450, серед яких є поліморфні або ті, що інгібуються іншими препаратами, не у всіх пацієнтів може бути досягнуто адекватне пригнічення агрегації тромбоцитів.

Фармакодинамічні ефекти.

З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг препарату виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3 і 7 днями. При стабільному стані середній рівень пригнічення агрегації під дією добової дози 75 мг становить від 40 % до 60 %. Агрегація тромбоцитів і тривалість кровотечі повертаються до початкового рівня у середньому через 5 днів після припинення лікування.

Відомо, що клопідогрел істотно знижує частоту нових ішемічних явищ (загальна кінцева точка для інфаркту міокарда, ішемічного інсульту і смерті від судинного захворювання) порівняно з АСК; ефективність клопідогрелю не залежить від застосування комбінованої терапії (наприклад, гепарину, антагоністів G_{PIIb/IIIa} рецепторів тромбоцитів, фібринолітиків, гіполіпідемічних засобів, бета-блокаторів, інгібіторів АПФ), дози АСА (75-325 мг один раз на добу), а також від віку і статі.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому разової та багаторазових кратних доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середні пікові концентрації у плазмі незміненого клопідогрелю (близько 2,2-2,5 нг/мл після однократної 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 та 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* у межах широкого діапазону концентрацій.

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

Стах активного метаболіту вдва рази вище після прийому одноразової навантажувальної дози 300 мг, ніж даний показник після чотирьох днів прийому 75 мг підтримуючої дози. Стах досягається приблизно протягом 30 до 60 хвилин після прийому.

Виведення. Через 120 годин після перорального прийому міченого ¹⁴C-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) метаболіта, що циркулює в крові, становить 8 годин після однократного і багатократного застосування 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 функцію, у пацієнтів європеїдної (85 %) та монголоїдної (99 %) рас зі зниженим метаболізмом. Інші алелі, асоційовані з 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 китайської національності. Зараз існують тести, які дозволяють визначити генотип CYP2C19.

По даним застосування клопідогрелю в дозі 300 мг із подальшим прийомом дози 75 мг на добу, а також дози 600 мг із подальшим прийомом дози 150 мг на добу протягом 5 днів (до досягнення стабільного стану) у пацієнтів з різними типами метаболізму CYP2C19 (надшвидким, інтенсивним, проміжним та зниженим) не 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. В осіб зі зниженим метаболізмом концентрація активного метаболіту у крові зменшилася 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 особам зі зниженим метаболізмом застосовували 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) і 61 % (День 5), які були вищими, ніж у осіб зі зниженим метаболізмом, що отримували дози 300 мг/75 мг, та подібними до показників, отриманих у інших групах, виділених залежно від типу метаболізму CYP2C19, при застосуванні режиму

дозування 300 мг/75 мг. За результатами доступних даних належний режим дозування для цієї групи пацієнтів не був визначений.

Аналогічно до результатів, наведених вище, є додаткові дані що концентрація активного метаболіту у крові зменшувалась на 28 % у осіб з проміжним метаболізмом і на 72 % у осіб зі зниженим метаболізмом; інгібування агрегації тромбоцитів (5 мкМ АДФ) також зменшувалось, при цьому різниця у показниках ПАТ становила 5,9 % та 21,4 % відповідно порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом.

Є дані, що при застосуванні клопідогрелю в осіб із проміжним та зниженим метаболізмом, у яких показники частоти виникнення серцево-судинних подій (летальний наслідок, інфаркт міокарда та інсульт) або тромбозу стентів були значно вищі, ніж у осіб із інтенсивним метаболізмом. За іншими даними, частота виникнення серцево-судинних подій достовірно не відрізнялася залежно від особливостей метаболізму. Тому можна зробити висновок, що жоден із відомих 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 застосування 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 щурах та мавпах-бабуїнах, були зміни з боку печінки. Вони з'являлися при введенні доз, що майже у 25 разів перевищували концентрації, які спостерігаються у людини при клінічному застосуванні дози 75 мг клопідогрелю на добу, і були наслідком дії препарату на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі. При застосуванні у людини терапевтичних доз клопідогрелю жодного впливу на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі, не спостерігався.

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

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

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

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «I» з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток в блістері, по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

По 7 таблеток в блістері, по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Виробник, відповідальний за повний цикл виробництва, включаючи контроль та випуск серій: Актавіс ЛТД, Мальта.

Виробник, відповідальний за первинне, вторинне пакування та випуск серії: Ероу Фарм (Мальта) Лтд.

Місцезнаходження.

VLB016, Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун ZTN 3000, Мальта.

XF62, Хал Фар Індастріал Естейт, Бірзеббугія ББГ 3000, Мальта.