

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

КЛОДІЯ (CLODIA)

Склад:

діюча речовина: clopidogrel

1 таблетка містить клопідогрелю бесилату еквівалентно клопідогрелю 75 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; маніт (Е 421); гідроксипропілцелюлоза; кросповідон; кислота лимонна, моногідрат; поліетиленгліколь 6000; кислота стеаринова; тальк;

плівкова оболонка Опадрай П Рожевий 32К14834: гіпромелоза (Е 464); лактоза, моногідрат; заліза оксид червоний (Е 172); триацетин (Е 1518), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Клінічні характеристики

Показання.

□ Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- 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);

- 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;

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

□ Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь.

Клопідогрель у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (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 тромботичних 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 пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив); спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у т.ч. пацієнти літнього віку. Препарат призначають по 75 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Хворим із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем 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. Зазвичай лікування тривале. Термін лікування визначає лікар залежно від терапевтичного ефекту та переносимості препарату.

Для хворих із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг 1 раз на добу, розпочинаючи 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 розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. Користь від застосування комбінації клопідогрелю з АСК понад 4 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 може приймати у звичайний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнт повинен приймати наступну чергову дозу у звичайний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

Діти та підлітки. Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки не має даних щодо ефективності препарату (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.

Безпека застосування клопідогрелю досліджена у більш ніж 44000 пацієнтів, які взяли участь у клінічних дослідженнях (з них у більше 12000 осіб курс лікування тривав 1 рік і довше). Клінічно значущі побічні дії, що спостерігалися у дослідженнях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT та ACTIVE-A, описані нижче. У дослідженні CAPRIE дія клопідогрелю у дозі 75 мг на добу загалом була порівнянною з дією АСК у дозі 325 мг на

добу незалежно від віку, статі чи раси хворих.

Крім даних клінічних досліджень враховувались дані про побічні реакції під час застосування препарату у клінічній практиці.

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

У дослідженні 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 дослідженні CURE не спостерігалася збільшення частоти виникнення значних кровотеч при застосуванні комбінації клопідогрель + АСК упродовж 7 днів після проведення операції аорто-коронарного шунтування у пацієнтів, які припинили лікування більш ніж за 5 днів до хірургічного втручання. У пацієнтів, які продовжували лікування продовж 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 дослідженні CLARITY спостерігалася 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 початковими параметрами і типом фібринолітика або гепаринотерапії.

У дослідженні COMMIT загальна частота виникнення важких нецеребральних або церебральних кровотеч була низькою і подібною в обох групах.

У дослідженні ACTIVE-A частота виникнення значних кровотеч була вищою у групі, яка отримувала клопідогрель + АСК, порівняно з групою, 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 %). Спостерігалася 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).

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія; лейкоцитопенія; еозинофілія; нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію; тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП); апластична анемія; панцитопенія; агранулоцитоз; тяжка тромбоцитопенія; набута гемофілія А; агранулоцитопенія; анемія.

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

Психічні порушення: 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 у ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна).

З боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

З боку серцево-судинної системи: гематома, тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи: носова кровотеча, кровотечі респіраторного шляху (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія.

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

З боку гепатобіліарної системи: гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки

З боку шкіри: підшкірний крововилив, висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура), бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, еритематозний висип, кропив'янка, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), екзема, плоский лишай.

З боку кістково-м'язової системи: кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

З боку сечовидільної системи: гематурія, гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

Загальні порушення: кровотечі у місці ін'єкції; арячка.

Лабораторні показники: подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозволяються органами є важливою процедурою. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг співвідношення «користь/ризик» застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень.

Передозування.

Симптоми. При передозуванні клопідогрелю може спостерігатися подовження часу кровотечі з подальшими ускладненнями.

Лікування. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність клінічних даних 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.

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

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко, тому під час лікування клопідогрелем годування груддю слід припинити.

Діти.

Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки існує занепокоєння щодо ефективності препарату для цієї категорії пацієнтів.

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/П₁а або нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема інгібіторів ЦОГ-2. Необхідно уважно стежити за проявами у хворих симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці та хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки він може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами 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 тому числі 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 (ТТП)

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, що загрожує життю та потребує негайного лікування, зокрема плазмаферезом.

Набута 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 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.

Нещодавно перенесений ішемічний інсульт

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

Цитохром P 450 2 C19 (CYP2C19)

У пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові 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 крові. Для запобігання вищезазначеному слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19, (перелік інгібіторів CYP2C19 наведений 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, у яких можливе виникнення геморагічного діатезу, обмежений, тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не можна застосовувати цей препарат.

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 клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі. Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу не змінює фармакокінетичний профіль S-варфарину або протромбіновий індекс (INR) 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/П₃. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори глікопротеїнових рецепторів П₂/П₃ (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторну дію клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК 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»). Ефективність клопідогрелю не залежить від дози АСК 75-325 мг 1 раз на добу

Гепарин. Клопідогрель не потребує корегування дози гепарину і не змінює дію гепарину на коагуляцію.

Одночасне застосування гепарину не впливає на пригнічення агрегації тромбоцитів, спричинене клопідогрелем. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітичні засоби. Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та гепарину була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота 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 збільшує кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма іншими НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інших препаратів.

Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією одного з ензимів цитохрому P450 CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю, а також до зниження клінічної ефективності. Тому, як запобіжний захід, слід уникати одночасного застосування препаратів, які пригнічують активність 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 або в межах 12 годин між прийомами цих двох препаратів знижував експозицію активного метаболіту 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.

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 спостерігається при застосуванні пантопразолу або лансопразолу.

При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу концентрації в плазмі 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 препарати, які зменшують продукцію кислоти у шлунку, такі як, наприклад, Н-блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

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

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

Фенітоїн і толбутамід, що метаболізуються за участю CYP2C9, можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоциту та подальшу активацію комплексу GPIIb/IIIa під дією АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів. Для утворення активної інгібіції агрегації тромбоцитів необхідна біотрансформація клопідогрелю. Клопідогрель також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненням АДФ. Клопідогрель необоротно

модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що увійшли у взаємодію з клопідогрелем, змінюються до кінця їх життєвого циклу. Нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

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

Фармакокінетика.

Всмоктування

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

Розподіл

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

Метаболізм

Клопідогрель екстенсивно метаболізується у печінці *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається за участю естераз та призводить до гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (що становить 85 % усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі крові), 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. Цей метаболіт у плазмі крові не виявляється

Виведення

Через 120 годин після прийому внутрішньо міченого ¹⁴C-клопідогрелю приблизно 50 % виділяється із сечею і близько 46 % - з калом. Після перорального застосування разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює в крові, становить 8 годин після однократного і багаторазового застосування препарату.

Фармакогенетика

CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіта, так і проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю та антитромбоцитарні ефекти, за даними визначення агрегації тромбоцитів *ex 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 послаблюють функцію, у пацієнтів зі зниженим метаболізмом європеїдної (85 %) та монголоїдної (99 %) рас. 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 дві нефункціональні алелі, як зазначено вище. Згідно з 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 дають змогу визначити генотип CYP2C19.

Особливі категорії пацієнтів

Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю не досліджувалася у нижчезазначених категорій пацієнтів.

Ниркова недостатність

Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелю на добу у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5-15 мл/на хвилину) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %) порівняно з 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 застосування 75 мг клопідогрелю на добу впродовж 10 днів пацієнтам 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.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері із полівінілхлоридної плівки та фольги алюмінієвої з маркуванням українською мовою. По 3 блістери у пачці з картону з маркуванням українською мовою.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРМАТЕН С.А. /PHARMATHENS.A.

Місцезнаходження.

6, Дервенакіон, Палліні Аттіка, 15351, Греція/ Dervenakion6, PalliniAttiki 15351, Greece

Виробник.

ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕШНЛ С.А. PHARMATHENINTERNATIONAL SA

Місцезнаходження.

Індастріал Парк Сейпс у префектурі Родопі, Блок № 5, Родопі, 69300, Греція
Industrial Park Sapes Rodopi Prefecture, Block № 5, Rodopi, 69300Greece