

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

КЛОПІДОГРЕЛЬ-ЗЕНТІВА (CLOPIDOGREL-ZENTIVA)

Склад:

діюча речовина: клопідогрель;

1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у формі основи 75 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, макрогол 6000, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, олія рицинова гідрогенізована, Opadry 32K14834, тип II (лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), триацетин, заліза оксид червоний (Е 172)), віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- ☐ у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування – через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування – через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення), або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- ☐ у хворих із гострим коронарним синдромом:
 - із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (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, що мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, яким протипоказано лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту (Див. також 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).

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та хворі літнього віку. КЛОПІДОГРЕЛЬ-ЗЕНТІВА призначають по 75 мг один раз на добу, незалежно від прийому їжі.

У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують дозою 75 мг один раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, не рекомендується не перевищувати дозу АСК 100 мг.

Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. У хворих із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по

75 мг один раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих старше 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. Користь від комбінації клопідогрелю з АСК понад чотири тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати 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 випадку пропуску прийому дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнт має негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнту слід прийняти наступну чергову дозу у звичний час і не подвоювати дозу для компенсування пропущеної дози.

Діти та підлітки. Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає 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.

Побічні ефекти, які спостерігалися під час клінічних досліджень або при застосуванні засобу в клінічній практиці, наведені у таблиці 1. 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.

Таблиця 1

Системи органів	Поширені	Непоширені	Рідко поширені	Дуже рідко поширені, частота невідома*
Кров та лімфатична система		Тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія	Нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія
Імунна система				Сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехрестна гіперчутливість поміж тієнопіридинів (таких як ті тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»)

<i>Системи органів</i>	<i>Поширені</i>	<i>Непоширені</i>	<i>Рідко поширені</i>	<i>Дуже рідко поширені, частота невідома*</i>
Психічні порушення Нервова система		Внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним кінцем), головний біль, парестезія, запаморочення		Галюцинації, сплутаність свідомості Зміна смакового сприйняття
Патологія органів зору		Кровотеча в ділянці ока (кон’юнктивальна, окулярна, ретинальна)		
Патологія вуха та лабіринту			Запаморочення	
Судинні розлади	Гематома			Тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Носова кровотеча			Кровотечі респіраторних органів (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія
Травна система	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
Гепатобіліарна система				Гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки
Шкіра та підшкірна клітковина	Підшкірний крововилив	Висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура)		Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, еритематозний

<i>Системи органів</i>	<i>Поширені</i>	<i>Непоширені</i>	<i>Рідко поширені</i>	<i>Дуже рідко поширені, частота невідома*</i>
Кістково-м'язова система, сполучна та кісткова тканини				висип, кропив'янка, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозна висипка з еозинофілією та системними проявами (DRESS синдром), екзема, плескатий лишай Кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія
Нирки та сечовидільна система		Гематурія		Гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові
Загальний стан і реакції у місці введення	Кровотечі у місці ін'єкції			Гарячка
Лабораторні дослідження		Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів		

* Інформація стосовно клопідогрелю з частотою «частота невідома».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними 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.

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

Антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. При необхідності негайного коригування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена переливанням тромбоцитарної маси.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність клінічних даних щодо застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам.

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

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом КЛОПІДОГРЕЛЬ-ЗЕНТІВА годування груддю слід припинити.

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

Діти.

Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності препарату (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 ІІb/ІІІа або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), 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 випадку планового хірургічного втручання, що тимчасово не потребує застосування антитромбоцитарних засобів, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікарям (у тому числі стоматологам) про те, що вони приймають клопідогрель, перед призначенням їм будь-якої операції чи перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрель продовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової й внутрішньочечної).

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 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 потенційно є станом, що загрожує життю та потребує негайного лікування, зокрема плазмафорезом.

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 P450 2 C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: за даними медичної літератури, 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. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Слід уникати одночасного застосування препаратів, які пригнічують активність CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», перелік інгібіторів CYP2C19 наведений у розділі «Фармакокінетика»).

Хоча докази свідчать про те, що ступінь пригнічення активності CYP2C19 під дією різних препаратів, що належать до класу інгібіторів протонного насоса, не є однаковим, клінічні дослідження вказують на існування взаємодії практично з усіма представниками цього класу. Тому слід уникати одночасного

застосування інгібіторів протонного насоса, за винятком випадків, коли це є абсолютно необхідним. Доказів того, що інші препарати, які зменшують продукцію кислоти у шлунку, такі як Н₂-блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю, немає.

Перехресна реактивність поміж тієнопіридинів

Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехрестну 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 можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений. Тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини

КЛОПІДОГРЕЛЬ-ЗЕНТІВА містить лактозу. Пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

КЛОПІДОГРЕЛЬ-ЗЕНТІВА містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Особливі застереження щодо залишків та відходів. 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 препарату 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 глікопротеїну IIb/IIIa. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі через травму, хірургічне втручання або інші патологічні стани, при яких одночасно застосовують інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторну дію клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування

500 мг АСК два рази на добу протягом одного дня не спричинювало значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і АСК з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, клопідогрель і АСК приймали разом протягом до одного року (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Гепарин. За даними клінічного дослідження, проведеного на здорових добровольцях, клопідогрель не потребував коригування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючу дію клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

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

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У клінічному дослідженні, проведеному на здорових добровольцях, одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інших препаратів.

Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Слід уникати одночасного застосування препаратів, які пригнічують активність CYP2C19.

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 концентрацію активного метаболіту у крові на 45 % (навантажувальна доза) і 40 % (підтримувальна доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримувальна доза). Очікується, що взаємодія езомепразолу з клопідогрелем є аналогічною.

В результаті обсерваційного та клінічного випробувань отримано 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 спостерігалось при застосуванні пантопразолу або лансопразолу.

При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу плазмові концентрації активного метаболіту зменшилися на 20 % (навантажувальна доза) та на 14 % (підтримувальна 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 Н 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 незміненою 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.

Дані, отримані в ході досліджень мікросом печінки людини, свідчать про те, що карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P₄₅₀ 2C9. Це може потенційно підвищувати рівні в плазмі таких лікарських засобів, як *фенітоїн* і *толбутамід*, та *НПЗП*, які метаболізуються за допомогою цитохрому P₄₅₀ 2C9. Незважаючи на це, фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

За винятком досліджень взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, про що йдеться вище, дослідження взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають хворим на атеротромбоз, не проводилися. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях клопідогрелю, 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 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 наступну 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 незворотно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що увійшли у взаємодію з клопідогрелем, змінюються до кінця їх життєвого циклу. Нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

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

Фармакокінетика.

Всмоктування

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

Розподіл

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

Метаболізм

Клопідогрель екстенсивно метаболізується в печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається за участю естераз та приводить до гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (яке 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. В результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолове похідне – активний метаболіт. *In vitro* цей метаболічний шлях опосередкований ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 та CYP2B6. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолове похідне), який був виділений *in vitro*, швидко та незворотно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Виведення

Через 120 годин після отримання внутрішньо міченого¹⁴C-клопідогрелю у людини приблизно 50 % мітки виводилося із сечею і близько 46 % – з калом. Після перорального приймання одноразової 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 приймання препарату.

Фармакогенетика

Кілька поліморфних ферментів CYP450 перетворюють клопідогрель у активний метаболіт (активують клопідогрель). 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 *ex vivo*, відрізняються залежно від генотипу CYP2C19. Алель CYP2C19*1 відповідає повністю функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідають ослабленому метаболізму. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 є відповідальними за 85 % алелей, що ослаблюють функцію, у представників європеїдної раси та 99 % – у представників монголоїдної раси. До інших алелей, асоційованих з ослабленим метаболізмом, належать CYP2C19*4, *5, *6, *7, та *8, однак у населення вони зустрічаються значно рідше. Частоти звичайних фенотипів та генотипів CYP2C19 згідно з опублікованими даними представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Частота фенотипів та генотипів CYP2C19, %			
	Європеїдна раса (n=1356)	Негроїдна раса (n=966)	Монголоїдна раса (n=573)
Інтенсивний метаболізм: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Проміжний метаболізм: CYP2C19*1/*2 або *1/*3	26	29	50
Слабкий (поганий) метаболізм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 або *3/*3	2	4	14

Фармакогенетичне тестування може ідентифікувати генотипи, що асоціюються з варіабельністю активності CYP2C19.

Можливо, існують генетичні варіанти й інших ферментів CYP450, які впливають на здатність утворювати активні метаболіти клопідогрелю.

Особливі категорії пацієнтів

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

Ниркова недостатність

Після регулярного приймання 75 мг клопідогрелю на добу пацієнтами з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5-15 мл на хвилину) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %) порівняно з таким 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 приймання 75 мг клопідогрелю на добу впродовж 10 днів пацієнтами з 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»). У літературі існують обмежені дані стосовно азійського населення, які дозволяють оцінити клінічне значення генотипування цього CYP з точки зору клінічних результатів.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, злегка двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору з гравіюванням «75» з одного боку та «1171» з іншого боку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. № 14 (14x1): по 14 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.
№ 30 (30x1), № 90 (30x3): по 30 таблеток у блістері, по 1 або по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Санофі Вінтроп Індастрія, Франція

Місценаходження. 1, ру де ля Вірж АМБАРЕ ЕТ ЛАГРАВ 33565 – КАРБОН БЛАН Седекс, Франція

Заявник. ТОВ «Зентіва», Чеська Республіка.

Місцезнаходження. У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.