ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
25.05.2017 № 564
Реєстраційне посвідчення
№ UA/6567/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АТРОГРЕЛ
(ATROGREL)

Склад:
діюча речовина: клопідогрель;
1 таблетка містить: клопідогрель у вигляді клопідогрелю бісульфату (у перерахунку на 100 % клопідогрель) – 75 мг;
допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, олія рицинова гідрогенізована;
плівкова оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза, лактози моногідрат, титану діоксид (Е 171), триацетин, кармін (Е 120).

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

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. **Код АТХ** B01A C04.
Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії. Клопідогрель – це проліки. Один із метаболітів клопідогрелю є інгібітором агрегації тромбоцитів. Для утворення активного метаболіту, який пригнічує агрегацію тромбоцитів, клопідогрель повинен біотрансформуватися під дією ферментів цитохрому CYP 450. Активний метаболіт клопідогрелю селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його $P2Y_{12}$-рецепторами на поверхні тромбоциту та подальшу АДФ-індуковану активацію комплексу глікопротеїну IIb/IIIa і, таким чином, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Оскільки зв'язування є необоротним, тромбоцити, що вступили у взаємодію з клопідогрелем, залишаються зміненими впродовж усього періоду їхнього життя (який становить приблизно 7–10 днів), а відновлення нормального функціонування тромбоцитів відбувається зі швидкістю, яка відповідає швидкості оновлення тромбоцитів. Також пригнічується агрегація тромбоцитів, спричинена іншими агоністами, крім АДФ, за рахунок того, що препарат блокує активацію тромбоцитів вивільненим АДФ.
Оскільки активний метаболіт утворюється під дією ферментів цитохрому CYP 450, деякі з яких є поліморфними або пригнічуються іншими лікарськими засобами, не в усіх пацієнтів виникає достатнє пригнічення агрегації тромбоцитів.
Фармакодинамічні ефекти. З першого дня застосування 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 рівноважному 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.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Клінічна ефективність та безпека. Безпеку та ефективність клопідогрелю оцінювали у ході 7 подвійних сліпих досліджень, у яких взяли участь понад 100000 пацієнтів: дослідження CAPRIE – порівняння клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), і дослідження CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT та ACTIVE-A, що порівнювали клопідогрель і плацебо, обидва в комбінації з АСК та іншою стандартною терапією.

Інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, що сталися нещодавно, або встановлене захворювання периферичних артерій. У дослідження CAPRIE було включено 19185 хворих на атеротромбоз, проявом якого був нещодавній інфаркт міокарда (< 35 днів тому), нещодавній ішемічний інсульт (від 7 днів до 6 місяців тому) або встановлене захворювання периферичних артерій (ЗПА). Пацієнти були рандомізовані для отримання клопідогрелю по 75 мг/добу або АСК 325 мг/добу, після чого вони перебували під спостереженням від 1 до 3 років. У підгрупі інфаркту міокарда більшість пацієнтів отримували АСК у перші кілька днів після розвитку інфаркту міокарда.

Клопідогрель порівняно з АСК достовірно знижував частоту розвитку нових ішемічних подій (комбінована кінцева точка, яка складалася з інфаркту міокарда, ішемічного інсульту і судинної смерті). При проведенні аналізу відповідно до призначеного на початку дослідження лікування спостерігалося 939 подій у групі клопідогрелю і 1020 подій - у групі АСК (відносне зниження ризику (ВЗР) - 8,7 %, [95 % ДІ: 0,2-16,4]; p = 0,045). Тобто на кожні 1000 пацієнтів, які лікувалися 2 роки, додатково до 10 [ДІ: 0 – 20] пацієнтів уникали розвитку нової ішемічної події. Аналіз загальної летальності як вторинної кінцевої точки не виявив значних відмінностей між терапією клопідогрелем (5,8 %) і АСК (6 %).

Аналіз підгруп за відповідними захворюваннями (інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і ЗПА) показав, що найбільший ефект (що досягав статистичної достовірності при p = 0,003) спостерігався у пацієнтів із ЗПА (особливо у тих, хто переніс інфаркт міокарда) (ВЗР = 23,7 %; ДІ: 8,9-36,2), менший ефект (що достовірно не відрізнявся від ефекту АСК) мали пацієнти з інсультом (ВЗР = 7,3 %; ДІ: -5,7-18,7 [p=0,258]). У пацієнтів, включених у дослідження на підставі тільки нещодавно перенесеного інфаркту міокарда, вплив клопідогрелю за чисельними показниками був меншим, але при цьому він статистично достовірно не відрізнявся від впливу АСК (ВЗР = -4 %; ДІ: -22,5-11,7 [p=0,639]). Крім того, аналіз підгруп хворих різного віку свідчить, що сприятливий ефект клопідогрелю у пацієнтів віком від 75 років був нижчим, ніж у пацієнтів ≤ 75 років.

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

Гострий коронарний синдром. У дослідження CURE було включено 12 562 пацієнти з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q), в яких за останні 24 години спостерігався напад болю в грудях або симптоми ішемії. У пацієнтів були зміни на ЕКГ, що свідчать про нову ішемію, або підвищення активності серцевих ферментів або тропоніну I чи T мінімум удвічі порівняно з вищою межею норми. Хворі були рандомізовані для отримання клопідогрелю (навантажувальна доза – 300 мг, потім – 75 мг/добу, n=6259) або плацебо (n=6303), обидва у комбінації з АСК (75-325 мг 1 раз на добу) та іншою стандартною терапією. Тривалість лікування була до 1 року. У дослідженні CURE 823 (6,6 %) пацієнти отримували також супутню терапію антагоністом глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa. Більш ніж 90 % пацієнтів отримували гепарини. Така супутня терапія статистично достовірно не впливала на відносну частоту виникнення кровотеч при лікуванні клопідогрелем і плацебо.

Кількість пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки [серцево-судинна смерть (ССС), інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт], становила 582 (9,3 %) у групі клопідогрелю і 719 (11,4 %) – у групі плацебо. Відносне зниження ризику становило 20 % (95 % ДІ 10 %-28 %; p=0,00009) для групи клопідогрелю (17 % – при консервативному лікуванні, 29 % – якщо пацієнтам проводилась черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика з або без встановлення стента і 10 % – якщо їм проводили аортокоронарне шунтування). Попередження розвитку

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

нових серцево-судинних подій (первинна кінцева точка) відбувалося з відносним зниженням ризику, яке становило 22 % (ДІ: 8,6-33,4), 32 % (ДІ: 12,8-46,4), 4 % (ДІ: -26,9-26,7), 6 % (ДІ: -33,5-34,3) і 14 % (ДІ: -31,6-44,2) у періоди 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 і 9-12 місяців дослідження відповідно. Тобто через більш ніж 3 місяці лікування сприятливий ефект, що спостерігався у групі клопідогрель + АСК, більше не зростав, а ризик крововиливів залишався (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування клопідогрелю під час дослідження CURE знижувало потребу у застосуванні тромболітичної терапії (ВЗР = 43,3 %; ДІ: 24,3-57,5 %) та інгібіторів глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa (ВЗР = 18,2 %; ДІ: 6,5-28,3 %).

Кількість пацієнтів, які досягли комбінованої первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт або рефрактерна ішемія), становила 1035 (16,5 %) у групі клопідогрелю і 1187 (18,8 %) у плацебо-групі. Відносне зниження ризику склало 14 % (95 % ДІ: 6-21 %, p=0,0005) у групі клопідогрелю. Такий ефект був здебільшого зумовлений статистично значущим зниженням частоти виникнення ІМ [287 (4,6 %) у групі клопідогрелю і 363 (5,8 %) у групі плацебо]. Зміни частоти повторних госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії не спостерігалося.

Результати, одержані у групах пацієнтів із різними характеристиками (наприклад, нестабільна стенокардія або ІМ без патологічного зубця Q, рівень ризику від низького до високого, діабет, необхідність реваскуляризації, вік, стать), збігалися з результатами первинного аналізу. Зокрема, додатковий аналіз 2172 пацієнтів (17 % від усієї групи пацієнтів CURE), яким було встановлено стент (Stent-CURE), показав, що при лікуванні клопідогрелем, порівняно з плацебо, спостерігається значуще ВЗР (26,2 %), що свідчить на користь клопідогрелю у попередженні розвитку первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт), а також значуще ВЗР (23,9 %) для другої комбінованої первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт або рефрактерна ішемія). Більше того, профіль безпеки клопідогрелю у цій підгрупі пацієнтів не викликає ніяких особливих зауважень. Таким чином, результати додаткового аналізу групи пацієнтів збігаються з результатами всього дослідження.

Сприятливий ефект клопідогрелю був продемонстрований незалежно від отримання невідкладного та довготривалого лікування іншими серцево-судинними засобами (такими як гепарин/низькомолекулярний гепарин, інгібітори глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa, ліпідознижуючі препарати, бета-блокатори та інгібітори АПФ). Ефективність клопідогрелю не залежала від дози АСК (75-325 мг 1 раз на добу).

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

У дослідження CLARITY було включено 3491 пацієнт, у яких протягом останніх 12 годин відбувся ІМ з підйомом сегмента ST і була запланована терапія тромболітичними засобами. Пацієнти одержували клопідогрель (300 мг навантажувальної дози, потім – по 75 мг/добу, n=1752) або плацебо (n=1739), обидва – у комбінації з АСК (навантажувальна доза – 150-325 мг, після чого – по 75-162 мг/добу), фібринолітичним агентом та у разі необхідності – з гепарином. Подальше спостереження за пацієнтами тривало 30 днів. Первинною кінцевою точкою була оклюзія пов'язаної з інфактом артерії, виявлена на ангіограмі перед випискою з клініки, летальний наслідок або рецидив ІМ перед проведенням коронарної ангіографії. Для пацієнтів, яким не проводилась ангіографія, первинною кінцевою точкою був летальний наслідок або рецидив інфаркту міокарда до 8 доби або до виписки з клініки. У групі пацієнтів було 19,7 % жінок, 29,2 % пацієнтів ≥ 65 років. Загалом 99,7 % пацієнтів отримували фібринолітики (фібриноспецифічні – 68,7 %, фібринонеспецифічні – 31,1 %), 89,5 % – гепарин, 78,7 % – бета-блокатори, 54,7 % – інгібітори АПФ і 63 % – статини.

Первинної кінцевої точки досягли 15 % пацієнтів із групи, що отримувала клопідогрель, і 21,7 % із групи, що отримувала плацебо. Таким чином, абсолютне зниження склало 6,7 % і з перевагою 36 % на користь клопідогрелю (95 % ДІ: 24-47 %; p < 0,001), в основному у зв'язку зі зменшенням випадків розвитку оклюзії артерії, пов'язаної з інфарктом. Така перевага

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

спостерігалася у всіх попередньо визначених підгрупах пацієнтів, розподілених за віком, статтю, локалізацією інфаркту і видом отримуваної терапії фібринолітиками або гепаринами.
У підгруповому аналізі CLARITY PCI брали участь 1863 пацієнти з ІМ з підйомом сегмента ST, які перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). У пацієнтів, які отримували навантажувальну дозу (НД) 300 мг клопідогрелю (n=933), спостерігалося значне зниження частоти серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту після ЧКВ порівняно з тими, хто отримував плацебо (n=930) (3,6% при попередньому лікуванні клопідогрелем проти 6,2% при плацебо, OR: 0,54; 95% ДІ: 0,35-0,85; p=0,008). У пацієнтів, які отримували НД 300 мг клопідогрелю, спостерігалося значне зниження частоти серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда або інсульту протягом 30 днів після ЧКВ порівняно з тими, хто отримував плацебо (7,5% при попередньому лікуванні клопідогрелем проти 12,0% при плацебо, OR: 0,59; 95% ДІ: 0,43-0,81; p=0,001). Однак, ця складена кінцева точка при оцінці в загальній популяції дослідження CLARITY не була статистично значущою як вторинна кінцева точка. Не спостерігалося суттєвої різниці в частоті великих або малих кровотеч між обома методами лікування (2,0% при попередньому лікуванні клопідогрелем проти 1,9% при попередньому лікуванні плацебо, p>0,99). Результати цього аналізу підтверджують раннє застосування навантажувальної дози клопідогрелю при інфаркті міокарда з підвищеним сегментом ST та стратегію рутинної попередньої терапії клопідогрелем у пацієнтів, які перенесли ЧКВ.
Двофакторний дизайн дослідження COMMIT включав 45852 пацієнти, у яких протягом останніх 24 годин спостерігалося виникнення симптомів, які дозволяють запідозрити ІМ, що підтверджується відхиленнями від норми показників ЕКГ (наприклад, підйом чи депресія сегменту ST або блокада лівої ніжки пучка Гіса). Пацієнти отримували клопідогрель (75 мг/добу, n=22 961) або плацебо (n=22 891) у комбінації з АСК (162 мг/добу) протягом 28 днів або до виписки з лікарні. Комбінованими первинними кінцевими точками був летальний наслідок з будь-якої причини і перший рецидив інфаркту міокарда, інсульт або летальний наслідок. У групі пацієнтів було 27,8 % жінок, 58,4 % пацієнтів ≥ 60 років (26 % ≥ 70 років) і 54,5 % пацієнтів, які отримували фібринолітики.
Клопідогрель статистично достовірно знижував відносний ризик розвитку летального наслідку з будь-якої причини на 7 % (p = 0,029) і відносний ризик комбінації рецидиву інфаркту, інсульту або летального наслідку на 9 % (p = 0,002), що відповідає абсолютному зниженню на 0,5 % і 0,9 % відповідно. Такий ефект спостерігався у пацієнтів різного віку і статі незалежно від прийому фібринолітиків і спостерігався протягом перших 24 годин.
<u>Навантажувальна доза клопідогрелю 600 мг для пацієнтів з гострим коронарним синдромом, яким проводять ЧКВ</u>
Дослідження CURRENT-OASIS-7 («Застосування оптимальних доз клопідогрелю та аспірину для зменшення рецидивів. Організація з оцінки стратегій при ішемічних синдромах, 7 версія»)
Це рандомізоване факторіальне дослідження включало 25 086 осіб з гострим коронарним синдромом (ГКС), яким було призначено раннє ЧКВ. Пацієнтів випадковим чином розподілили на групи з застосуванням подвійної дози (600 мг у 1-й день, потім 150 мг у 2-7-й дні, потім 75 мг на добу) порівняно із застосуванням стандартної дози (300 мг у 1-й день, потім 75 мг на добу) клопідогрелю та високої дози (300-325 мг на добу) або низької дози (75-100 мг на добу) аспірину. 24 835 зареєстрованим пацієнтам з ГКС було проведено коронарну ангіографію, а 17 263 пацієнтам було проведено ЧКВ. У 25 086 пацієнтів, які брали участь у дослідженні, спостерігалася подібна частота серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда або інсульту (4,2 % при прийомі клопідогрелю в дозі 600/150/75 мг проти 4,4 % при прийомі клопідогрелю в дозі 300/75/75 мг, ВР 0,94; 95 % ДІ 0,83–1,06; p = 0,30). Значні кровотечі частіше спостерігалися при прийомі клопідогрелю в дозі 600/150/75 мг (2,5 %) порівняно з дозою 300/75/75 мг (2,0 %), ВР 1,24; 95 % ДІ: 1,05–1,46; p = 0,01.
Серед 17 263 пацієнтів, яким проводили ЧКВ, порівняно зі стандартною дозою, подвійна доза клопідогрелю знизила частоту первинної кінцевої точки (3,9% проти 4,5%, скоригований ВР = 0,86, 95% ДІ 0,74-0,99, p = 0,039) та значно знизила тромбоз стента (1,6% проти 2,3%, ВР: 0,68; 95% ДІ: 0,55-0,85; p = 0,001). Значні кровотечі частіше траплялися при подвійній дозі, ніж при

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

стандартній дозі клопідогрелю (1,6% проти 1,1%, ВР = 1,41, 95% ДІ 1,09-1,83, p = 0,009). У цьому дослідженні навантажувальна доза клопідогрелю 600 мг продемонструвала стабільну ефективність у пацієнтів віком ≥ 75 років та пацієнтів віком < 75 років.

Дослідження ARMYDA-6 MI («Антитромбоцитарна терапія для зменшення пошкодження міокарда під час ангіопластики - інфаркт міокарда»)

У цьому рандомізованому, проспективному, міжнародному, багатоцентровому дослідженны оцінювали попереднє лікування клопідогрелем у НД 600 мг порівняно з 300 мг клопідогрелю при терміновому ЧКВ з приводу ІМ з підйомом сегмента ST. Пацієнти отримували клопідогрель у НД 600 мг (n=103) або клопідогрель у НД 300 мг (n=98) перед ЧКВ, а потім по 75 мг/ддобу з дня після проведення ЧКВ до 1 року. У пацієнтів, які отримували клопідогрель у НД 600 мг, спостерігався значно менший розмір інфаркту порівняно з тими, хто отримував клопідогрель у НД 300 мг. Оцінка < 3 за шкалою перфузії TIMI після ЧКВ при НД 600 мг спостерігалася рідше (5,8 % проти 16,3 %, p = 0,031), була покращена ФВЛШ при виписці (52,1 ± 9,5 % проти 48,8 ± 11,3 %, p = 0,026), а протягом 30 днів серйозних побічних серцево-судинних явищ було менше (5,8 % проти 15 %, p = 0,049). Не спостерігалося збільшення частоті кровотечі або ускладнень у місці введення (вторинні кінцеві точки на 30-й день).

Дослідження HORIZONS-AMI («Гармонізація результатів реваскуляризації та встановлення стентів при гострому інфаркті міокарда»)

Це дослідження з апостеріорним аналізом було проведено для оцінювання того, чи забезпечує НД 600 мг швидше та сильніше пригнічення активації тромбоцитів. При проведенні аналізу оцінювали вплив НД 600 мг порівняно з 300 мг на 30-денні клінічні результати у 3311 пацієнтів з основного дослідження (n = 1153; група НД 300 мг; n = 2158; група НД 600 мг) перед катетеризацією серця з подальшою дозою 75 мг/добу протягом ≥ 6 місяців після виписки. Результати продемонстрували достовірно нижчі 30-денні (без корекції) показники смертності (1,9 % проти 3,1 %, p = 0,03), повторного інфаркту (1,3 % проти 2,3 %, p = 0,02) та наявного або ймовірного тромбозу стента (1,7 % проти 2,8 %, p = 0,04) при застосуванні НД 600 мг без вищої частоти кровотеч. Згідно з багатофакторним аналізом навантажувальна доза клопідогрелю 600 мг була незалежним предиктором зниження частоти серйозних небажаних серцевих явищ протягом 30 днів (ВР 0,72 [95 % ДІ 0,53–0,98], p = 0,04). Частота великих кровотеч (не пов'язаних з аортокоронарним шунтуванням) становила 6,1 % у групі НД 600 мг та 9,4 % у групі НД 300 мг (p = 0,0005). Частота незначних кровотеч становила 11,3 % у групі НД 600 мг та 13,8 % у групі НД 300 мг (p = 0,03).

У метааналіз (Vyas et al., 2014) для оцінки клінічної переваги НД клопідогрелю 600 мг у пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST та проведенням ЧКВ було включено дані дев'яти досліджень, опублікованих у період з 2009 по 2012 рік. Основними кінцевими точками ефективності та безпеки були серйозні небажані серцево-судинні явища і великі кровотечі. Достовірне зменшення серйозних небажаних серцево-судинних явищ спостерігалося при застосуванні НД 600 мг (ВШ 0,75; 95 % ДІ 0,63–0,91; p=0,003) порівняно з дозою 300 мг без збільшення ризику розвитку серйозних кровотеч (600 мг [89 явищ у 3551 пацієнта, 2,5 %] та 300 мг [63 явища у 2796 пацієнтів, 2,25 %]; ВШ 0,84; 95 % ДІ 0,60-1,16; p=0,28).

У метааналізі (Siller-Matula et al., 2011), який включав 5 рандомізованих та 2 нерандомізовані дослідження, порівнювали НД клопідогрелю 300 мг (n=11 148) та 600 мг (n=14 235) у пацієнтів, яким проводили ЧКВ. Загалом НД 600 мг була пов'язана зі зниженням відносного ризику серйозних небажаних серцево-судинних явищ на 34 % (ВР 0,66; 95 % ДІ 0,52-0,84; p < 0,001). НД 600 мг клопідогрелю не була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку великих кровотеч (ВР 0,91; 95 % ДІ 0,73-1,15; p = 0,44).

<u>Тривале (12 місяців) застосування клопідогрелю пацієнтам з ІМ з підйомом сегмента ST після ЧКВ.</u>

Дослідження CREDO («Клопідогрель для зменшення небажаних явищ під час спостереження»).

Це рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження було проведено з метою оцінки користі тривалого (12 місяців) лікування клопідогрелем після ЧКВ.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

2116 пацієнтів були рандомізовані для отримання НД 300 мг клопідогрелю (n=1053) або плацебо (n=1063) за 3-24 години до ЧКВ. Після цього всі пацієнти в обох групах отримували клопідогрель в дозі 75 мг/добу до 28-го дня. З 29-го дня до 12 місяців пацієнти в групі клопідогрелю отримували клопідогрель в дозі 75 мг/добу, а в контрольній групі – плацебо. Обидві групи отримували аспірин протягом усього дослідження. Через 1 рік при застосуванні клопідогрелю спостерігалося значне зниження комбінованого ризику смерті, ІМ або інсульту (відносне зниження на 26,9 %, 95 % ДІ 3,9-44,4; p=0,02; абсолютне зниження на 3 %) порівняно з плацебо. Значного збільшення частоти великих кровотеч (8,8 % при застосуванні клопідогрелю проти 6,7 % при застосуванні плацебо, p=0,07) або незначних кровотеч (5,3 % при застосуванні клопідогрелю проти 5,6 % при застосуванні плацебо, p=0,84) через 1 рік не спостерігалося. Основним висновком за результатами цього дослідження є те, що продовження прийому клопідогрелю та аспірину протягом щонайменше 1 року призводить до статистично та клінічно значущого зменшення основних тромботичних явищ.

Дослідження EXCELLENT (*«Ефективність стентів Xience/Promus та Cypher щодо зменшення пізніх втрат після стентування»*).

Це проспективне відкрите рандомізоване дослідження було проведено для оцінювання того, чи буде 6-місячна подвійна антитромбоцитарна терапія (DAPT) не менш ефективною, ніж 12-місячна DAPT після імплантації стентів з лікарським покриттям. У дослідженні брали участь1443 пацієнти, яким провели імплантацію та які були рандомізовані для отримання 6-місячної DAPT (аспірин 100-200 мг/добу плюс клопідогрель 75 мг/добу протягом 6 місяців, а потім лише аспірин до 12 місяців) або 12-місячної DAPT (аспірин 100-200 мг/добу плюс клопідогрель 75 мг/добу впродовж 12 місяців). Достовірної різниці у частоті недостатності цільової судини (комбінованого показника серцевої смерті, ІМ або реваскуляризації цільової судини), яка була первинною кінцевою точкою, між групами 6-місячної та 12-місячної DAPT не спостерігалося (ВР 1,14; 95 % ДІ 0,70-1,86; p = 0,60). Крім того, дослідження не продемонструвало суттєвої різниці щодо кінцевої точки безпеки (комбінованого показника смерті, ІМ, інсульту, тромбозу стента або великої кровотечі за шкалою TIMI) між групами 6-місячної та 12-місячної DAPT (ВР 1,15; 95 % ДІ 0,64-2,06; p = 0,64). Основним висновком за результатами цього дослідження було те, що 6-місячна DAPT не поступалася 12-місячній DAPT щодо ризику розвитку недостатності цільової судини.

Деескалація при застосуванні інгібіторів $P2Y_{12}$-рецепторів при гострому коронарному синдромі (ГКС). Переведення з більш потужного інгібітора $P2Y_{12}$-рецепторів на клопідогрель у комбінації з аспірином після гострої фази у пацієнтів з ГКС оцінювалося у двох рандомізованих дослідженнях, спонсорованих дослідниками (ISS), – дослідженнях TOPIC і TROPICAL-ACS – з даними щодо клінічних результатів.

Клінічна користь, що забезпечується при застосуванні більш потужних інгібіторів $P2Y_{12}$-рецепторів, тикагрелору і прасугрелю, в опорних дослідженнях, обумовлена статистично значущим зниженням частоти повторних ішемічних подій (включаючи гострий і підгострий тромбоз стента, інфаркт міокарда та екстрену реваскуляризацію). Хоча дані про користь стосовно ішемічних подій послідовно підтверджувалися протягом першого року, зниження частоти повторних ішемічних подій після ГКС було більшим протягом перших днів після початку лікування. На відміну від цього, post hoc аналізи продемонстрували статистично значуще збільшення ризику кровотеч при застосуванні більш потужних інгібіторів $P2Y_{12}$-рецепторів, що виникають переважно під час підтримуючої фази, після першого місяця після ГКС. Дослідження TOPIC і TROPICAL-ACS були спланованні для вивчення можливості зменшення частоти геморагічних подій при збереженні ефективності клопідогрелю.

Дослідження TOPIC («Термін інгібування тромбоцитів після гострого коронарного синдрому»). Це рандомізоване відкрите дослідження включало пацієнтів з ГКС, які потребували проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Пацієнти, які застосовували аспірин та більш потужний блокатор $P2Y_{12}$-рецепторів і у яких не відмічалося небажаних явищ через один місяць, були або переведені на застосування комбінації аспірину і

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

клопідогрелю у фіксованих дозах (деескалаційна подвійна антитромбоцитарна терапія (DAPT)), або продовжували лікування за попередньою схемою (незмінна DAPT).
Загалом було проаналізовано дані 645 з 646 пацієнтів зі STEMI (інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST) або NSTEMI (інфаркт міокарда без елевації сегмента ST), або нестабільною стенокардією (деескалаційна DAPT (n = 322), незмінна DAPT (n = 323)). Візит подальшого спостереження через 1 рік провели у 316 пацієнтів (98,1 %) з групи деескалаційної DAPT і у 318 пацієнтів (98,5 %) з групи незмінної DAPT. Медіана подальшого спостереження для обох груп становила 359 днів. Характеристики досліджуваної когорти були подібними в 2 групах.
Первинна кінцева точка, яка була комбінацією таких подій, як смерть із серцево-судинних причин, інсульт, екстрена реваскуляризація і геморагічні події ≥ 2 ступеня за критеріями BARC (Академічного дослідницького консорціуму з вивчення кровотеч [Bleeding Academic Research Consortium]) через 1 рік після ГКС, була досягнута у 43 пацієнтів (13,4 %) у групі деескалаційної DAPT і у 85 пацієнтів (26,3 %) у групі незмінної DAPT (p < 0,01). Ця статистично значуща різниця була в основному обумовлена меншою кількістю геморагічних подій; при цьому не повідомлялося про різницю за кінцевими точками ішемічних подій (p = 0,36), тоді як геморагічні події ≥ 2 ступеня за критеріями BARC відбувалися рідше в групі деескалаційної DAPT (4,0 %) у порівнянні з 14,9 % в групі незмінної DAPT (p < 0,01). Геморагічні події, визначені як всі події за критеріями BARC, спостерігалися у 30 пацієнтів (9,3 %) у групі деескалаційної DAPT і у 76 пацієнтів (23,5 %) у групі незмінної DAPT (p < 0,01).
Дослідження TROPICAL-ACS («Тестування відповіді на інгібування тромбоцитів при тривалому антитромбоцитарному лікуванні гострих коронарних синдромів»). Це рандомізоване відкрите дослідження включило 2610 пацієнтів з ГКС з позитивним результатом аналізу на біомаркери, у яких було успішно проведено ЧКВ. Пацієнти були рандомізовані в групи для отримання або прасугрелю в дозі 5 або 10 мг/добу (дні 0-14) (n = 1309), або прасугрелю в дозі 5 або 10 мг/добу (дні 0-7), після чого відбувалася деескалація до клопідогрелю в дозі 75 мг/добу (дні 8–14) (n = 1309) у комбінації з АСК (< 100 мг/добу). На день 14 було проведено оцінку функції тромбоцитів (PFT). Пацієнти, які застосовували лише прасугрель, продовжували прийом прасугрелю протягом 11,5 місяця.
У пацієнтів, у яких була виконана деескалація, було проведено оцінку високої реактивності тромбоцитів (ВРТ). Якщо ВРТ становила ≥ 46 одиниць, пацієнтів знов переводили на застосування прасугрелу у дозуванні 5 або 10 мг/добу протягом 11,5 місяця; якщо ВРТ становила < 46 одиниць, пацієнти продовжували прийом клопідогрелю в дозі 75 мг/добу протягом 11,5 місяця. Таким чином, в групі керованої ескалації були пацієнти, яким застосовували або прасугрель (40 %), або клопідогрель (60 %). Усім пацієнтам продовжували застосування аспірину і проводилося подальше спостереження протягом одного року.
Первинна кінцева точка (комбінована кінцева точка частоти смерті від серцево-судинних причин, ІМ, інсульту і кровотечі ≥ 2 ступеня за критеріями BARC через 12 місяців) була досягнута, що демонструє принаймні не меншу ефективність клопідогрелю. У 95 пацієнтів (7 %) в групі керованої деескалації та у 118 пацієнтів (9 %) у контрольній групі (p для підтвердження принаймні не меншої ефективності становить 0,0004) відмічалася одна з подій кінцевої точки. Керована деескалація не призвела до збільшення комбінованого ризику ішемічних подій (2,5 % у групі деескалації у порівнянні з 3,2 % в контрольній групі; p для підтвердження принаймні не меншої ефективності становить 0,0115), а також за ключовою вторинною кінцевою точкою — частотою геморагічних подій ≥ 2 ступеня за критеріями BARC (5 % у групі деескалації у порівнянні з 6 % у контрольній групі (p = 0,23)). Сукупна частота всіх геморагічних подій (1-5 ступеня за критеріями BARC) становила 9 % (114 подій) в групі керованої деескалації у порівнянні з 11 % (137 подій) в контрольній групі (p = 0,14).
<u>Подвійна антиагрегантна терапія при гострому малому ІІ або ТІА із середнім та високим ступенем ризику</u>
Подвійна антиагрегантна терапія комбінацією клопідогрелю та АСК для попередження інсульту після гострого малого ІІ або ТІА із середнім та високим ступенем ризику оцінювалась

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

у двох рандомізованих дослідженнях за спонсорської підтримки дослідника (ISS) – CHANCE та POINT – за даними результатів щодо клінічної безпеки та ефективності.

CHANCE (*Застосування клопідогрелю пацієнтам групи високого ризику з гострими неінвалідизуючими цереброваскулярними подіями*)

У цьому рандомізованому подвійно сліпому багатоцентровому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні брали участь 5170 пацієнтів з Китаю з гострою ТІА (показник за шкалою ABCD2 ≥ 4) або гострим малим інсультом (показник за шкалою NIHSS ≤ 3). Пацієнти в обох групах отримували АСК у відкритому режимі в 1-й день (у дозі від 75 до 300 мг на розсуд лікуючого спеціаліста). Пацієнти, довільним чином віднесені до групи клопідогрелю-АСК, отримували клопідогрель у навантажувальній дозі 300 мг у 1-й день лікування, потім з 2-го по 90-й день лікування – клопідогрель у дозі 75 мг на добу, а також АСК у дозі 75 мг на добу з 2-го по 21-й день дослідження. Пацієнти, довільним чином віднесені до групи АСК, отримували плацебо-версію клопідогрелю з 1-го по 90-й день лікування та АСК у дозі 75 мг на добу з 2-го 90-й день лікування.

Основним показником ефективності була будь-яка нова подія інсульту (ішемічного та геморагічного) протягом перших 90 днів після гострого малого ІІ або ТІА з високим ступенем ризику. Ці події відбулися у 212 пацієнтів (8,2 %) в групі клопідогрелю-АСК порівняно з 303 пацієнтами (11,7 %) в групі АСК (відношення ризиків [ВР] 0,68; 95 % довірчий інтервал [ДІ] від 0,57 до 0,81; p < 0,001). ІІ відбувся у 204 пацієнтів (7,9 %) в групі клопідогрелю-АСК порівняно з 295 пацієнтами (11,7 %) в групі АСК (ВР 0,67; 95 % ДІ від 0,56 до 0,81; p < 0,001). Геморагічний інсульт спостерігався у 8 пацієнтів у кожній з двох досліджуваних груп (0,3 % у кожній групі). Помірна або тяжка кровотеча спостерігалася у 7 пацієнтів (0,3 %) з групи клопідогрелю-АСК та у 8 (0,3 %) з групи АСК (P = 0,73). Частота будь-яких подій кровотечі становила 2,3 % у групі клопідогрелю-АСК порівняно з 1,6 % у групі АСК (ВР 1,41; 95 % ДІ від 0,95 до 2,10; p = 0,09).

POINT (*Інгібування агрегації тромбоцитів при новій події ТІА та малого ішемічного інсульту*)

В цьому рандомізованому подвійно сліпому багатоцентровому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні брали участь пацієнти з усього світу (4881 особа) з гострою ТІА (показник за шкалою ABCD2 ≥ 4) або гострим малим інсультом (показник за шкалою NIHSS ≤ 3). Усі пацієнти в обох групах отримували АСК у відкритому режимі з 1-го по 90-й день лікування (у дозі 50-325 мг, залежно від призначення лікуючого спеціаліста). Пацієнти, довільним чином віднесені до групи клопідогрелю, отримували клопідогрель у навантажувальній дозі 600 мг у 1-й день лікування, потім у дозі 75 мг на добу з 2-го по 90-й день лікування. Пацієнти, довільним чином віднесені до групи плацебо, отримували плацебо-версію клопідогрелю з 1-го по 90-й день лікування.

Первинним показником ефективності була комбінація великих ішемічних подій (ІІ, ІМ або смерть внаслідок ішемічної судинної події) на 90-й день. Ці події відбулися у 121 пацієнта (5,0 %) з групи застосування клопідогрелю у комбінації з АСК порівняно зі 160 пацієнтами (6,5 %), що отримували АСК як монотерапію (ВР 0,75; 95 % ДІ від 0,59 до 0,95; p < 0,02). Вторинним показником ефективності був ішемічний інсульт. Він відбувся у 112 пацієнтів (4,6 %), які отримували клопідогрель у комбінації АСК, порівняно зі 155 пацієнтами (6,3 %), які отримували АСК як монотерапію (ВР 0,72; 95 % ДІ від 0,56 до 0,92; p = 0,01). Первинний показник безпеки – велика кровотеча. Вона спостерігалася у 23 з 2 432 пацієнтів (0,9 %), які отримували клопідогрель у комбінації з АСК, та у 10 з 2 449 пацієнтів (0,4 %), які отримували АСК як монотерапію (ВР 2,32; 95 % ДІ від 1,10 до 4,87; p = 0,02). Малі крововиливи були у 40 пацієнтів (1,6 %), які отримували клопідогрель у комбінації з АСК, та у 13 пацієнтів (0,5 %), які отримували АСК як монотерапію (ВР 3,12; 95 % ДІ від 1,67 до 5,83; p = 0,001).

Аналіз динаміки досліджень CHANCE та POINT

Переваг щодо ефективності при продовженні подвійної антиагрегантної терапії понад 21 день виявлено не було. Розглянуто динаміку серйозних ішемічних подій та масивних крововиливів у групах лікування з метою аналізу впливу короткострокового курсу DAPT.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Динаміка серйозних ішемічних подій та масивних крововиливів у групах лікування в дослідженнях CHANCE та POINT

		Число випадків			
Результати в дослідженнях CHANCE та POINT	Розподіл по групах лікування	Усього	1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень
Великі ішемічні події	АСК (n = 5 035)	458	330	36	21
	Клопідогрель + АСК (n = 5 016)	328	217	30	14
	Різниця	130	113	6	7
Велика кровотеча	АСК (n = 5 035)	18	4	2	1
	Клопідогрель + АСК (n = 5 016)	30	10	4	2
	Різниця	-12	-6	-2	-1

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

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

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

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

До основних критеріїв виключення пацієнтів із дослідження належали документально підтверджена виразкова хвороба впродовж останніх 6 місяців; внутрішньомозкова кровотеча в анамнезі, серйозна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 50\times10^9$/л); потреба у застосуванні клопідогрелю або пероральних антикоагулянтів (ПАК) або непереносимість будь-якої з цих двох речовин.

73 % пацієнтів, включених у дослідження ACTIVE-A, не могли отримувати АВК у зв'язку з висновками лікаря, через неможливість проведення моніторингу міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), внаслідок схильності до падіння чи травми голови або

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

наявності специфічного фактора ризику виникнення кровотечі; щодо 26 % пацієнтів рішення лікаря ґрунтувалося на небажанні пацієнта отримувати АВК.
41,8 % пацієнтів становили жінки. Середній вік дорівнював 71 рік, 41,6 % пацієнтів були віком від 75 років. Загалом 23 % хворих отримували антиаритмічні засоби, 52,1 % – бета-блокатори, 54,6 % – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та 25,4 % – статини.
Кількість пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки (час до першого виникнення інсульту, ІМ, системної емболії без ураження структур ЦНС або летального наслідку), становила 832 (22,1%) у групі пацієнтів, які отримували клопідогрель + АСК, та 924 (24,4%) у групі плацебо + АСК (відносне зниження ризику на 11,1%, 95% ДІ: 2,4-19,1%; p = 0,013), насамперед через значне зниження частоти розвитку інсультів. Інсульти виникли у 296 (7,8 %) пацієнтів, які отримували клопідогрель + АСК, та 408 (10,8 %) пацієнтів, які отримували плацебо + АСК (відносне зниження ризику на 28,4 %; 95 % ДІ: 16,8-38,3 %, p = 0,00001).
Діти. У дослідженні із підвищенням доз, що проводилося за участю 86 новонароджених або немовлят віком до 24 місяців з ризиком виникнення тромбозу (PICOLO), клопідогрель застосовували у послідовних дозах 0,01, 0,1 і 0,2 мг/кг новонародженим і немовлятам і у дозі 0,15 мг/кг тільки новонародженим. При дозі 0,2 мг/кг середній показник інгібування агрегації тромбоцитів становив 49,3 % (5 мкМ АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів), що було порівнянним із таким у дорослих, які отримували клопідогрель у дозі 75 мг/на добу.
У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю паралельних груп (CLARINET) 906 дітей (новонароджених і немовлят) із вродженою вадою серця ціанотичного типу, яким проводилася паліативна операція зі створення системно-легеневого артеріального шунта, були рандомізовані для отримання клопідогрелю 0,2 мг/кг (n = 467) або плацебо (n = 439) із одночасним проведенням супутньої базової терапії до моменту проведення другого етапу операції. Середній час між проведенням паліативної операції зі створення шунта і першим введенням досліджуваного препарату становив 20 днів. Приблизно 88 % пацієнтів одночасно отримували АСК (від 1 до 23 мг/кг/на добу). Достовірних відмінностей між групами щодо досягнення первинної комбінованої кінцевої точки, яка складалася з летальних випадків, тромбозу шунта або проведення хірургічного втручання на серці до 120 дня життя після виникнення події, спричиненої тромбозом, не спостерігалося і становило 89 [19,1 %] у групі клопідогрелю і 90 [20,5 %] у групі плацебо (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Найчастішою побічною реакцією як у групі клопідогрелю, так і у групі плацебо був розвиток кровотечі, проте достовірних відмінностей між групами щодо частоти її виникнення виявлено не було. Під час подальшого довгострокового періоду спостереження за побічними явищами 26 пацієнтів, у яких шунт залишався на момент досягнення 1-річного віку, отримували клопідогрель до досягнення 18-місячного віку. Під час цього періоду спостереження профіль безпеки препарату не змінювався.
У дослідженнях CLARINET і PICOLO використовувався відновлений розчин клопідогрелю. У дослідженні відносної біодоступності у дорослих відновлений розчин клопідогрелю продемонстрував аналогічний ступінь і трохи вищу швидкість абсорбції основного циркулюючого (неактивного) метаболіту порівняно із зареєстрованою таблетованою формою препарату.
Фармакокінетика.
Всмоктування. Після перорального прийому одноразової та багаторазових доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середня пікова концентрація незміненого клопідогрелю у плазмі (близько 2,2-2,5 нг/мл після однократної дози 75 мг перорально) досягалася приблизно через 45 хв після прийому. Абсорбція становить не менше 50 % з огляду на екскрецію 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 – з участю естераз, що призводить до гідролізу з

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

утворенням неактивної похідної карбонової кислоти (яка становить 85 % усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі), а інший – із залучення ферментів системи цитохрому Р450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолова похідна – активний метаболіт. Цей активний метаболіт утворюється переважно за допомогою ферменту CYP2C19, за участю кількох інших ферментів системи CYP, таких як CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолова похідна), який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

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

Виведення. Через 120 годин після прийому внутрішньо міченого ^{14}C-клопідогрелю у людини приблизно 50 % дози виводилося із сечею і близько 46 % із калом. Після перорального прийому разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює в крові, становить 8 годин після 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 *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 складають більшість алелів у пацієнтів європеоїдної (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 % представників європеоїдної раси, 4 % пацієнтів негроїдної раси та 14 % пацієнтів китайської національності. Зараз існують тести, які дають змогу визначити генотип CYP2C19.

У перехресному дослідженні з участю 40 здорових добровольців, по 10 у кожній з чотирьох груп, що відповідають певному типу метаболізму CYP2C19 (надшвидкий, інтенсивний, проміжний та знижений), оцінювали фармакокінетику та антитромбоцитарні ефекти при застосуванні дози 300 мг із подальшим прийомом дози 75 мг на добу, а також дози 600 мг із подальшим прийомом дози 150 мг на добу. Кожен із цих видів лікування застосовували в цілому впродовж 5 днів (до досягнення стабільного стану). Не було виявлено суттєвих відмінностей у показниках концентрації активного метаболіту у крові та середніх показниках пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ) між особами із надшвидким, інтенсивним та проміжним метаболізмом. 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

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

300 мг/75 мг. За результатами досліджень клінічних ефектів належний режим дозування для цієї групи пацієнтів не був визначений.

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

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

У ході аналізу TRITON-TIMI 38 та 3 когортних досліджень (Collet, Sibbing, Giusti) комбінована група, яка складалася з осіб із проміжним та зниженим метаболізмом, мала вищу частоту виникнення серцево-судинних подій (летальний наслідок, інфаркт міокарда та інсульт) або тромбозу стентів, ніж особи із інтенсивним метаболізмом.

У ході аналізу CHARISMA та одного когортного дослідження (Simon) в осіб зі зниженим метаболізмом спостерігалася підвищена частота виникнення подій порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом.

У аналізах CURE, CLARITY, ACTIVE-A та в одному з когортних досліджень (Trenk) частота виникнення серцево-судинних подій достовірно не залежала від особливостей метаболізму.

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

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

Ниркова недостатність. Після регулярного 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 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 у пацієнтів 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 алелів 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.

Доклінічні дані з безпеки. Побічними ефектами, що найчастіше спостерігалися під час доклінічних досліджень на тваринах, були зміни з боку печінки. Вони з'являлися при введенні доз, що призводили до концентрації клопідогрелю в крові, майже у 25 разів вище концентрацій, які спостерігаються у людини при клінічному застосуванні дози 75 мг клопідогрелю на добу, і були наслідком дії препарату на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі. При застосуванні у людини терапевтичних доз клопідогрелю жодного впливу на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі, не спостерігався.

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

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

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 щурів, а також не чинив тератогенної дії ні у щурів, ні у кролів. При введенні щурам у період лактації клопідогрель призводив до незначної затримки розвитку потомства. Спеціальні фармакокінетичні дослідження з радіоактивно міченим клопідогрелем довели, що вихідна речовина та її метаболіти екскретуються з грудним молоком. Отже, не можна виключати як безпосереднього впливу препарату на потомство (незначна токсична дія), так і опосередкованого впливу (внаслідок погіршення смакових якостей молока).

Клінічні характеристики.
Показання.
Вторинна 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;
• 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 АСК (у хворих, яким проводиться черезшкірне коронарне втручання, включаючи пацієнтів, яким встановлюється стент або у хворих, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична/фібринолітична терапія).
Транзиторна ішемічна атака (ТІА) середнього та високого ступеня ризику або малий ішемічний інсульт (ІІ).
Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з ТІА середнього та високого ступеня ризику (показник за шкалою ABCD2[1] ≥ 4) або малим ішемічним інсультом (показник за шкалою NIHSS[2] ≤ 3) протягом 24 годин після події ТІА або ІІ.
[1] Вік, артеріальний тиск, клінічні ознаки, тривалість та діагнози цукрового діабету.
[2] Шкала інсульту Національного інституту здоров'я.
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, яким протипоказане 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 інших компонентів препарату;
• тяжка печінкова недостатність;
• гострі кровотечі (в тому числі пептичні виразки або внутрішньочерепні крововиливи).

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, пов'язані з ризиком кровотечі: існує підвищений ризик розвитку кровотеч через потенційний адитивний ефект. Одночасне застосування лікарських засобів, пов'язаних з ризиком кровотечі, слід проводити з обережністю (див розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти: одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами, в тому числі з варфарином, не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг/добу не змінює фармакокінетику S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), у пацієнтів, які впродовж тривалого часу приймають варфарин, 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 внаслідок травм, операцій або інших патологічних станів, при яких одночасно застосовують інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК): АСК 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 двічі на добу впродовж одного дня не викликало значного збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і АСК може призводити до підвищеного ризику кровотечі, супутнє застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Однак є досвід застосування клопідогрелю та АСК разом впродовж періоду до одного року (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Гепарин: у дослідженні клопідогрелю, проведеному за участю здорових добровольців, застосування клопідогрелю не потребувало зміни дози гепарину та не змінювало вплив гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібіторну дію клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Тромболітичні засоби: безпеку супутнього застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних засобів і гепарину оцінювали у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Частота появи клінічно значущої кровотечі була подібною до такої, що спостерігалася при прийомі тромболітичних засобів і гепарину одночасно з АСК (див. розділ «Побічні реакції»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): у дослідженні за участю здорових добровольців супутнє 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-кишкової кровотечі при застосуванні клопідогрелю з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, у тому числі інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС): оскільки СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів і збільшують ризик кровотеч, при супутньому застосуванні СІЗЗС з клопідогрелем необхідна обережність.

Інша супутня терапія.

Індуктори CYP2C19: оскільки клопідогрель метаболізується до свого активного метаболіту частково під дією CYP2C19, очікується, що застосування лікарських засобів, які індукують активність цього ферменту, призведе до підвищення рівня в плазмі крові активного метаболіту клопідогрелю.

Рифампіцин потужно індукує CYP2C19, що призводить як до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю, так і до інгібування агрегації тромбоцитів, що, зокрема, може

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

підвищити ризик кровотечі. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування потужних індукторів CYP2C19 (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори CYP2C19: оскільки клопідогрель метаболізується до утворення свого активного метаболіту частково під дією CYP2C19, очікується, що застосування препаратів, які пригнічують активність цього ферменту, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові. Клінічна значущість цієї взаємодії не з'ясована. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування потужних або помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

До потужних або помірних інгібіторів CYP2C19 належать, наприклад, *омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, карбамазепін, ефавіренц.*

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 ході обсерваційних та клінічних досліджень отримано суперечливі дані стосовно клінічних наслідків цих фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) взаємодій з точки зору розвитку серйозних кардіоваскулярних подій. Як запобіжний захід, не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати *омепразол* або *езомепразол* (див. розділ «Особливості застосування»).

Менш виражене зниження концентрацій метаболіту в крові спостерігалося при застосуванні *пантопразолу* або *лансопразолу*.

При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу плазмові концентрації активного метаболіту зменшувалися 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 препарати, що зменшують продукцію кислоти у шлунку, наприклад *H_2-блокатори* або *антациди*, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Бустерна антиретровірусна терапія.

ВІЛ-інфіковані пацієнти, які отримують посилену антиретровірусну терапію (АРТ), мають високий ризик розвитку судинних подій. У ВІЛ-пацієнтів, які отримували посилену ритонавіром або кобіцистатом АРТ, спостерігалося значне зниження впливу активного метаболіту клопідогрелю та значне зниження інгібування агрегації тромбоцитів. Хоча клінічна значущість цих результатів не визначена, надходили спонтанні повідомлення про ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували АРТ, посилену ритонавіром, у яких після деобструкції спостерігалися повторні оклюзійні явища або тромботичні події під час навантажувального курсу лікування клопідогрелем. Дія клопідогрелю та середнє значення інгібування агрегації тромбоцитів можуть бути знижені при одночасному застосуванні ритонавіру. Тому слід уникати одночасного застосування клопідогрелю з посиленою АРТ.

Комбінація з іншими лікарськими засобами: була проведена низка досліджень з клопідогрелем та іншими препаратами для вивчення потенційних фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій. При застосуванні клопідогрелю з:

– *атенололом, ніфедипіном* або з обома препаратами одночасно не було виявлено клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії;

– *фенобарбіталом, циметидином* та *естрогенами* не виявлено значного впливу на фармакодинаміку клопідогрелю;

– *дигоксином* або *теофіліном:* фармакокінетичні показники не змінювалися;

– *антацидними засобами:* впливу на рівень абсорбції клопідогрелю не виявлено;

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

– фенітоїном, толбутамідом: результати дослідження CAPRIE свідчать, що *фенітоїн і толбутамід*, які метаболізуються за допомогою ферменту CYP2C9, можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем;
Субстратами CYP2C8: було показано, що клопідогрель збільшує експозицію репаглініду у здорових добровольців. Дослідження *in vitro* показали, що збільшення експозиції репаглініду зумовлене інгібуванням ферменту CYP2C8 глюкуронідним метаболітом клопідогрелю. У зв'язку з ризиком підвищення концентрації в плазмі крові одночасне застосування клопідогрелю та препаратів, які переважно виводяться за допомогою метаболізму CYP2C8 (наприклад, репаглініду, паклітакселу), слід проводити з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).
За винятком досліджень щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, дані яких наведено вище, досліджень щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають пацієнтам з атеротромбозом, не проводили. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях з клопідогрелем, застосовували низку супутніх препаратів, у т.ч. *діуретики, бета-адреноблокатори, 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 значущих взаємодій.
Як і у випадку з іншими *пероральними інгібіторами P2Y12*, одночасне застосування опіоїдних агоністів може призвести до затримки та зниження абсорбції клопідогрелю, ймовірно, через уповільнене спорожнення шлунка. Клінічна значущість невідома. Слід розглянути можливість застосування парентерального антитромбоцитарного засобу у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, які потребують одночасного введення морфіну або інших опіоїдних агоністів.
Розувастатин: було показано, що у пацієнтів прийом клопідогрелю в дозі 300 мг збільшує експозицію розувастатину в 2 рази (AUC) та 1,3 рази (C_{max}), а після повторного прийому 75 мг клопідогрелю – в 1,4 рази (AUC) без впливу на C_{max}.

Особливості застосування.
Кровотеча та гематологічні розлади.
Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно проводити розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести щоразу при виникненні симптомів, що свідчать про можливу кровотечу під час застосування препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід з обережністю застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також пацієнтам, які отримують лікування з АСК, гепарином, інгібіторами глікопротеїну IIb/IIIa або НПЗП, у т.ч. інгібіторами ЦОГ-2 або СІЗЗС, або потужними індукторами CYP2C19, або іншими препаратами, пов'язаними з ризиком розвитку кровотечі, такими як пентоксифілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Через підвищений ризик кровотечі не рекомендується потрійна антитромбоцитарна терапія (клопідогрель + АСК + дипіридамол) для вторинної профілактики інсульту у пацієнтів з гострим некардіоемболічним ішемічним інсультом або ТІА (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Слід ретельно спостерігати за пацієнтами для виявлення будь-яких ознак кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо на перших тижнях лікування та/або після інвазійних кардіологічних процедур або 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»).
Якщо планується хірургічне втручання і антитромботичний ефект є тимчасово небажаним, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікарів і стоматологів про те, що вони приймають клопідогрель перед призначенням їм будь-якої операції або перед застосуванням будь-якого нового лікарського засобу.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Клопідогрель подовжує час кровотечі, тому його слід застосовувати з обережністю пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).
Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) зупинка кровотечі може тривати довше, ніж зазвичай, і що вони повинні повідомляти лікаря про кожний випадок незвичної (за локалізацією або тривалістю) кровотечі.
Застосування навантажувальної дози клопідогрелю 600 мг не рекомендується пацієнтам із гострим коронарним синдромом *без підйому* сегмента ST та віком ≥ 75 років через підвищений ризик кровотечі у цій популяції.
Через обмежені клінічні дані застосування навантажувальної дози клопідогрелю 600 мг пацієнтам віком ≥ 75 років із гострим коронарним синдромом *з підйомом* сегмента ST та черезшкірним коронарним втручанням і підвищеним ризиком кровотечі слід розглядати лише після індивідуальної оцінки лікарем ризику кровотечі у пацієнта.
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 симптомами, дисфункцією нирок або гарячкою. ТТП є потенційно летальним станом, що потребує негайного лікування, включно з плазмаферезом.
Набута гемофілія.
Повідомлялося про випадки набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого подовження активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, слід розглянути діагноз набутої гемофілії. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні перебувати під наглядом лікаря і отримувати відповідне лікування. Застосування клопідогрелю слід припинити.
Нещодавно перенесений ішемічний інсульт.
- *Початок терапії.*

- У пацієнтів із гострим малим ішемічним інсультом або ТІА середнього та високого ризику подвійну антитромбоцитарну терапію (клопідогрель та АСК) слід розпочинати не пізніше ніж через 24 години після початку події.
- Немає даних щодо співвідношення користь-ризик короткострокової подвійної антиагрегантної терапії для пацієнтів із гострим малим ішемічним інсультом або пацієнтів із ТІА середнього та високого ризику з (нетравматичним) внутрішньочерепним крововиливом в анамнезі.
- У пацієнтів із немалим ішемічним інсультом монотерапію клопідогрелем слід розпочинати тільки через 7 днів після початку події.

- *Пацієнти з немалим ішемічним інсультом (NIHSS > 4).*

Через відсутність даних застосування подвійної антитромбоцитарної терапії не рекомендується (див. розділ «Показання»).
- *Нещодавній малий ішемічний інсульт або ТІА середнього та високого ризику у пацієнтів, для яких показано або планується інтервенційне втручання.*

Немає даних, що підтверджують доцільність застосування подвійної антиагрегантної терапії пацієнтам, яким показана каротидна ендартеректомія або внутрішньосудинна тромбектомія, або пацієнтам, яким планується тромболізис або антикоагулянтна терапія. У цих ситуаціях подвійна антиагрегантна терапія не рекомендована.
Цитохром Р450 2С19 (CYP2C19).
Фармакогенетика. У пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові та менш виражений антитромбоцитарний ефект при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелю. Крім того, у них значно частіше виникають серцево-судинні ускладнення після інфаркту міокарда порівняно з пацієнтами з нормальним функціонуванням CYP2C19. Зараз доступні тести для визначення генотипу CYP2C19 пацієнта.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Оскільки клопідогрель метаболізується до свого активного метаболіту частково під дією CYP2C19, застосування препаратів, що знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване, тому слід уникати супутнього застосування потужних або помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Очікується, що застосування лікарських засобів, що індукують активність CYP2C19, призведе до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові та може підвищити ризик кровотечі. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування потужних індукторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Субстрати CYP2C8.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні клопідогрелю і лікарських засобів, що є субстратами CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехресна реактивність між тієнопіридинами.

Пацієнтів слід розпитати про наявність в анамнезі гіперчутливості до тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тиклопідин, прасугрель), оскільки надходили повідомлення про перехресну алергію між тієнопіридинами (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення алергічних реакцій від легкого до тяжкого ступеня, таких як висипання, ангіоедема, та/або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які мали в анамнезі алергічні реакції та/або гематологічні реакції на один тієнопіридин, мають підвищений ризик розвитку такої ж або іншої реакції на інші тієнопіридини. Рекомендується моніторинг на наявність ознак гіперчутливості у пацієнтів з відомою алергією на тієнопіридини.

Порушення функції нирок.

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

Порушення функції печінки.

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості, які можуть мати геморагічний діатез, обмежений. Тому таким пацієнтам клопідогрель слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкими спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазної недостатності, глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати даний препарат.

Препарат містить олію рицинову гідрогенізовану, що може спричинити розлад шлунка та діарею.

Якщо пацієнт забув прийняти дозу препарату, і минуло менше 12 годин після планового прийому, препарат необхідно прийняти якнайшвидше, після чого наступну дозу слід прийняти вчасно. Якщо минуло більше 12 годин – слід пропустити прийом забутої дози і прийняти вчасно наступну дозу препарату. Недопустимо приймати подвійну дозу препарату.

Під час лікування препаратом не слід вживати алкоголь через підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Через відсутність клінічних даних щодо застосування клопідогрелю у період вагітності не рекомендується призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Досліди на тваринах не виявили прямого або опосередкованого негативного впливу на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток.
Годування груддю. Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.
Фертильність. Під час досліджень на лабораторних тваринах не було виявлено негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Препарат не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.
Дорослі та пацієнти літнього віку. Препарат призначати по 1 таблетці (75 мг) 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.
Пацієнтам із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем слід починати з одноразової навантажувальної дози 300 мг або 600 мг. Навантажувальна доза 600 мг може бути застосовна пацієнтам віком до 75 років у разі, коли необхідне черезшкірне коронарне втручання (див. розділ «Особливості застосування»). Лікування клопідогрелем слід 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 АСК 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Пацієнтам із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель слід призначати 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 пацієнтів віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від застосування комбінації клопідогрелю з АСК понад 4 тижні при цьому захворюванні не вивчалася (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Якщо призначено черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ):
- клопідогрель слід розпочинати з навантажувальної дози 600 мг у пацієнтів, яким проводять первинне ЧКВ, та у пацієнтів, яким проводять ЧКВ через 24 години після застосування фібринолітичної терапії. Пацієнтам віком ≥ 75 років навантажувальну дозу 600 мг слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»);
- пацієнтам, яким проводять ЧКВ впродовж 24 годин після початку фібринолітичної терапії, слід застосовувати навантажувальну дозу клопідогрелю 300 мг.
Лікування клопідогрелем слід продовжувати у дозі 75 мг один раз на день разом з АСК 75-100 мг на день. У клінічній практиці діапазон призначеної підтримувальної дози АСК становить від 75 мг до 325 мг на добу. Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу АСК 100 мг. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати до 12 місяців (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Дорослі пацієнти з ТІА середнього та високого ступеня ризику або малим ішемічним інсультом
Дорослі пацієнти з ТІА середнього та високого ступеня ризику (показник за шкалою ABCD2 ≥ 4) або малим II (показник за шкалою NIHSS ≤ 3) повинні отримувати навантажувальну дозу клопідогрелю 300 мг, а потім продовжувати лікування дозою 75 мг клопідогрелю один раз на добу та АСК у дозі 75-100 мг один раз на добу. Лікування

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

клопідогрелем та АСК слід починати протягом 24 годин після події та продовжувати протягом 21 дня з подальшою антиагрегантною монотерапією.
Пацієнтам із фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати у разовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочинати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу) та продовжувати його.
У разі пропуску дози:
– якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнту слід негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час;
– якщо минуло більше 12 годин, пацієнту слід прийняти наступну дозу у звичний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.
Фармакогенетика. Поширеність алелів CYP2C19, які спричиняють проміжну та знижену метаболічну активність CYP2C19, залежить від расової/етнічної приналежності. Оптимальний режим дозування у осіб із послабленим метаболізмом CYP2C19 поки що не встановлений.
Ниркова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).
Печінкова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості і можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.
Безпека та ефективність застосування клопідогрелю дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому препарат не слід застосовувати дітям (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Передозування.
Симптоми: подовження часу кровотечі з подальшими геморагічними ускладненнями.
Лікування: симптоматичне. Спеціального антидоту немає. При необхідності негайної корекції подовженого часу кровотечі ефекти клопідогрелю можна усунути трансфузією тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.
Короткий опис профілю безпеки.
Безпека застосування клопідогрелю досліджена у більш ніж 44000 пацієнтів, які взяли участь у клінічних дослідженнях (з них більше ніж 12000 осіб курс лікування тривав 1 рік і довше). Клінічно значущі побічні дії, що спостерігалися у дослідженнях 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 спонтанні повідомлення про побічні реакції під час застосування препарату у клінічній практиці.
Кровотеча була найпоширенішою побічною реакцією, що спостерігалася як у клінічних дослідженнях, так і у постмаркетинговому періоді, 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 спостерігалося збільшення частоти виникнення великих кровотеч при застосуванні комбінації клопідогрель + АСК упродовж 7 днів після проведення операції аортокоронарного шунтування у пацієнтів, які припинили лікування більш ніж за 5 днів до хірургічного втручання. У пацієнтів, які продовжували лікування продовж 5 днів до операції аортокоронарного шунтування, частота виникнення цього явища становила 9,6 % у групі клопідогрель + АСК та 6,3 % у групі плацебо + АСК.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

У дослідженні CLARITY спостерігалося загальне підвищення частоти виникнення кровотеч у групі, яка приймала клопідогрель + АСК, порівняно з групою, яка отримувала плацебо + АСК. Частота виникнення великої кровотечі була подібною в обох групах. Ця величина була стійкою у підгрупах пацієнтів, що відрізнялися за початковими параметрами і типом фібринолітика або гепаринотерапії.

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

У дослідженні ACTIVE-A частота виникнення великих кровотеч була вищою у групі, яка отримувала клопідогрель + АСК, порівняно з групою, яка отримувала плацебо + АСК (6,7 % проти 4,3 %). В обох групах великі 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 %). Спостерігалося 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).

У дослідженні TARDIS, пацієнти з нещодавно перенесеним ішемічним інсультом, які отримують інтенсивну антитромбоцитарну терапію з трьох лікарських засобів (АСК + клопідогрель + дипіридамол) мали надмірні кровотечі та кровотечі тяжкого ступеня у порівнянні з монотерапією клопідогрелем або комбінацією АСК і дипіридамолу (скориговано загальне ВШ 2,54, 95 % ДІ 2,05-3,16, $p < 0,0001$).

Побічні реакції, які спостерігалися під час клінічних досліджень або при застосуванні лікарського засобу у клінічній практиці за даними спонтанних повідомлень, наведено у таблиці нижче. Побічні реакції розподілені за системою «Орган-Клас», частота їх виникнення визначена таким чином: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними). Для кожного класу системи органів побічні ефекти зазначені у порядку зниження їхньої серйозності.

Кров та лімфатична система.

Нечасто: тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія.

Рідко: нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію.

Дуже рідко: тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, анемія, набута гемофілія А.

Серцеві порушення.

Частота невідома: синдром Куніса (вазоспастична алергічна стенокардія/алергічний інфаркт міокарда) у контексті реакції гіперчутливості до клопідогрелю.

Імунна система.

Дуже рідко: сироваткоподібний синдром, анафілактоїдні/анафілактичні реакції.

Частота невідома: перехресна гіперчутливість між тієнопіридинами (такими як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»);

інсуліновий аутоімунний синдром, який може призвести до тяжкої гіпоглікемії, особливо у пацієнтів із підтипом HLA DRA4 (частіше в японській популяції).

Психічні порушення.

Дуже рідко: галюцинації, сплутаність свідомості.

Нервова система.

Нечасто: внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення.

Дуже рідко: зміна смакового сприйняття, агевзія.

Органи зору.

Нечасто: кровотеча в ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна).

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Органи слуху та вестибулярний апарат.
Рідко: вертиго.
Судинні розлади.
Часто: гематома.
Дуже рідко: тяжка кровотеча, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія.
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення.
Часто: носова кровотеча.
Дуже рідко: кровотечі з дихальних шляхів (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія.
Травний тракт.
Часто: шлунково-кишкові кровотечі, діарея, абдомінальний біль, диспепсія.
Нечасто: виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм.
Рідко: ретроперитонеальний крововилив.
Дуже рідко: шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит.
Гепатобіліарна система.
Дуже рідко: гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки.
Шкіра та підшкірна клітковина.
Часто: підшкірний крововилив.
Нечасто: висип, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура).
Дуже рідко: бульозні дерматити (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, гострий генералізований екзематозний пустульоз (AGEP)), ангіоневротичний набряк, еритематозний або ексфоліативний висип, кропив'янка, синдром медикаментозної гіперчутливості, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), екзема, червоний плескатий лишай.
Репродуктивна система та молочні залози.
Рідко: гінекомастія.
Кістково-м'язова система, сполучна тканина та кісткові порушення.
Дуже рідко: м'язово-скелетні крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.
Нирки та сечовидільна система.
Нечасто: гематурія.
Дуже рідко: гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.
Загальні порушення.
Часто: кровотеча в місці пункції.
Дуже рідко: гарячка.
Лабораторні дослідження.
Нечасто: подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції
Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.
Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

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

Упаковка.
По 10 таблеток у блістері, по 1, 3 або 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Дата останнього перегляду. 30.10.2025

Інший узгоджено Кононенко О.О. 15.07.2025

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє