

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Плавикс, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: клопидогрела гидросульфат.

Каждая таблетка содержит клопидогрела гидросульфат в форме II – 391,5 мг (в пересчете на клопидогрел – 300,0 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, касторовое масло гидрогенизированное – 13,2 мг (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «300» на одной стороне и «1332» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:

- острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, рефрактерную ишемию;
- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Прием клопидогрела снижал смертность от любых причин, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный инфаркт миокарда или инсульт.

У пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА) среднего или высокого риска или с малым ишемическим инсультом (ИИ) (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой)

Клопидогрел в комбинации с ацетилсалициловой кислотой показан взрослым пациентам с ТИА среднего или высокого риска (оценка по шкале ABCD2* ≥ 4) или с малым ИИ (NIHSS**

≤3) в течение 24 часов после события ТИА или ИИ.

* Шкала для оценки риска раннего инсульта после ТИА, базируется на следующих параметрах: возраст, артериальное давление, клинические симптомы, продолжительность ТИА и сахарный диабет.

** Шкала инсульта национального института здоровья.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозировка 300 мг клопидогрела, предназначена для применения в качестве нагрузочной дозы пациентам с острым коронарным синдромом (см. раздел 4.1).

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)

Лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг или 600 мг, а затем продолжать его прием в дозировке 75 мг 1 раз в сутки. Нагрузочную дозу 600 мг можно назначать пациентам в возрасте менее 75 лет, когда планируется проведение чрескожного коронарного вмешательства.

Одновременно с клопидогрелом необходимо принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозировке от 75 до 325 мг 1 раз в сутки. В исследовании CURE большинство пациентов с острым коронарным синдромом дополнительно получали лечение гепарином.

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Рекомендованная суточная доза клопидогрела составляет 75 мг однократно, и принимается вместе с АСК с применением или без применения тромболитиков. Прием клопидогрела можно начинать как с нагрузочной дозы, так и без нее (в исследовании CLARITY принималась нагрузочная доза 300 мг). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

Взрослые пациенты с ТИА среднего или высокого риска или с малым ИИ

Взрослым пациентам с ТИА среднего или высокого риска (оценка по шкале ABCD2* ≥4) или с малым ИИ (NIHSS** ≤3) назначают нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг, после которой назначают клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и АСК (75-100 мг 1 раз в сутки). Терапию клопидогрелом и АСК следует начинать в течение 24 часов после события и продолжать в течение 21 дня, после чего назначают терапию одним антиагрегантным препаратом.

Фармакогенетика (пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19)

Низкая активность изофермента CYP2C19 связана с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. раздел 5.2 подраздел «Фармакогенетика»). У пациентов низкой активностью изофермента CYP2C19 можно

рассмотреть вопрос о применении более высоких доз клопидогрела. Точный режим дозирования для данной популяции пациентов в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен.

Особые группы пациентов

Пациенты старше 75 лет

Коррекции дозы не требуется. У добровольцев старше 75 лет при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения.

Пациентам с острым коронарным синдромом без подъема зубца ST в возрасте старше 75 лет не рекомендуется назначать нагрузочные дозы клопидогрела 600 мг из-за недостатка данных о действии клопидогрела и из-за повышения риска развития кровотечения у этой группы пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозировке 75 мг в сутки у пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина (КК) от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (25 %) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако, удлинение времени кровотечения сравнимо с данными у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозировке 75 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

После ежедневного приема клопидогрела в течение 10 дней в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов сравнимо с данными у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения также сопоставимо в обеих группах.

Пациенты различной этнической принадлежности

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита, различается у представителей различных этнических групп (см. раздел 5.2, подраздел «Фармакогенетика»). Имеются лишь ограниченные данные для представителей азиатской популяции по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, тромбоз стента).

Пол

В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения

не было. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с АСК у пациентов с риском развития ишемических осложнений), частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и у женщин.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью следует назначать препарат:

- При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения).
- При почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения).
- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в особенности желудочно-кишечных или внутриглазных) и у пациентов, одновременно принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (таких как ацетилсалициловая кислота [АСК] и нестероидные противовоспалительные

препараты [НПВП], в том числе, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 [ЦОГ-2]).

- У пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также у пациентов, получающих лечение АСК, гепарином, варфарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, НПВП, в том числе, селективными ингибиторами ЦОГ-2, а также другими лекарственными средствами, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. раздел 4.5).
- При одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) (см. раздел 4.5).
- У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел 5.2 подраздел «Фармакогенетика», раздел 4.2).
- При указаниях анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций).
- При недавно перенесенном проходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при сочетании с АСК).

Инвазивные кардиологические процедуры/хирургическое вмешательство

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе, и скрытого.

Кровотечения и гематологические нарушения

В связи с риском развития кровотечения и нежелательных явлений со стороны крови (см. раздел 4.8) в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, вероятно свидетельствующих о возникновении кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Одновременное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения (см. раздел 4.5), поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и варфарина.

Клопидогрел, как и другие антиагрегантные средства, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих АСК, НПВП (в том числе ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, блокаторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и мощные индукторы изофермента CYP2C19. Если пациенту предстоит плановая хирургическая операция, и при этом нет необходимости в антиагрегантном эффекте, то за 5-7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно, желудочно-кишечных и внутриглазных). Препараты, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (такие как АСК, НПВП) у пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять с осторожностью.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что, в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения, им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

Начало терапии

- У пациентов с острым малым ИИ или с ТИА среднего или высокого риска двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел и АСК) должна начаться не позднее чем через 24 часа после появления симптомов события.
- Данные о соотношении пользы и риска краткосрочной двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым малым ИИ или с ТИА среднего или высокого риска с внутричерепным кровоизлиянием (нетравматическим) в анамнезе отсутствуют.
- Монотерапия клопидогрелом у пациентов с ИИ, не являющимся малым, должна начаться через 7 дней после начала события.

Пациенты с ИИ, не являющимся малым (NIHSS > 4)

Ввиду отсутствия данных не рекомендуется назначать двойную антиагрегантную терапию.

Недавно перенесенный малый ИИ или ТИА среднего или высокого риска у пациентов, которым показано или которым запланировано вмешательство

Данные в поддержку применения двойной антиагрегантной терапии у пациентов, которым показана каротидная эндартерэктомия или внутрисосудистая тромбэктомия, или у пациентов, которым запланированы тромболизис или антикоагулянтная терапия, отсутствуют. В указанных ситуациях не рекомендуется назначать двойную антиагрегантную терапию.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития ТТП, которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистами по этому заболеванию и прекратить прием клопидогрела.

Функциональная активность изофермента CYP2C19

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность изофермента CYP2C19, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела и повышать риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел.

Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, которые могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Следует рассмотреть вопрос о применении

более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью CYP2C19 (см. раздел 5.2 подраздел «Фармакогенетика», раздел 4.3).

Перекрестные аллергические и/или гематологические реакции между тиенопиридинами

У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел 4.8). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как кожная сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.

Почечная недостаточность

Опыт применения клопидогрела у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ограничен. Поэтому следует с осторожностью применять клопидогрел у этой группы пациентов.

Печеночная недостаточность

Имеется ограниченный опыт применения клопидогрела у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, которые могут быть предрасположены к развитию геморрагического диатеза. Поэтому следует с осторожностью применять клопидогрел у данной группы пациентов.

Вспомогательные вещества

Препарат Плавикс содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Препарат Плавикс содержит касторовое масло гидрогенизированное, которое может вызвать расстройство желудка и диарею.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Лекарственные средства, применение которых связано с риском развития кровотечения

Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Лечение следует проводить с осторожностью.

Пероральные антикоагулянты (например, варфарин)

Хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме варфарина и клопидогрела.

Блокаторы гликопротеина IIb/IIIa

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия между клопидогрелом и блокаторами гликопротеина IIb/IIIa, их одновременное применение требует осторожности, особенно у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел 4.4).

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

АСК не изменяет ингибирующее действие клопидогрела на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием АСК по 500 мг 2 раза в день в течение одних суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. При одновременном приеме клопидогрела и АСК следует соблюдать осторожность, так как между ними возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Тем не менее, в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК (75-325 мг 1 раз в сутки) до одного года.

Гепарин

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений. При одновременном применении следует соблюдать осторожность.

Тромболитики

Безопасность одновременного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепарина была изучена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Однако, в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВП, в настоящее время не известно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому при одновременном применении НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2 с клопидогрелом, следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, то при одновременном применении следует соблюдать осторожность.

Индукторы изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность этого изофермента, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела.

Рифампицин, являясь мощным индуктором изофермента CYP2C19, при одновременном применении с клопидогрелом, приводит как к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела, так и к ингибированию тромбоцитов, что может повышать риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел.

Ингибиторы изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, применение лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, может привести к уменьшению образования активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19. Мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы

Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола) (см. раздел 5.2 подраздел «Фармакогенетика»,

раздел 4.4). Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует принимать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол и лантопразол.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:

- при одновременном применении клопидогрела с *атенололом и/или, нифедипином* клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение *фенобарбитала и эстрогенов* не оказывало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели *дигоксина и теофиллина* не изменялись при их одновременном применении с клопидогрелом;
- доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как *блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или антациды*, препятствуют антитромбоцитарной активности клопидогрела, нет; *антацидные средства* не снижают абсорбцию клопидогрела;
- *фенитоин и толбутамид* можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как *фенитоин и толбутамид*, а также НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 цитохрома P450;
- *ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы гликопротеина IIb/IIIa*: в клинических исследованиях клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8

Показано, что клопидогрел увеличивал системную экспозицию *репаглинида* у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций.

Опиоидные агонисты

Как и в случае других пероральных ингибиторов P2Y₁₂, при одновременном применении опиоидных агонистов может уменьшаться абсорбция клопидогрела, вероятно, из-за замедленного опорожнения желудка. Клиническое значение данного взаимодействия неизвестно. Следует рассмотреть возможность назначения парентерального антиагрегантного препарата у пациентов с острым коронарным синдромом, требующих одновременного применения морфина или других опиоидных агонистов.

Розувастатин

Было показано, что клопидогрел увеличивает экспозицию розувастатина в 2 раза (AUC) и в 1,3 раза (C_{max}) после приема клопидогрела в дозе 300 мг и в 1,4 раза (AUC) без влияния на показатель C_{max} после повторного приема клопидогрела в дозе 75 мг.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Так как не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека, и в следствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо.

Лактация

В исследованиях на крысах показано, что клопидогрел и/или его метаболиты выделяются с грудным молоком.

Неизвестно, выделяется ли клопидогрел с грудным молоком человека. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и существует риск развития потенциальных неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его применения для матери.

Фертильность

В исследованиях на животных не было выявлено, что клопидогрел влияет на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Плавикс не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность клопидогрела изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе более чем у 12000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг в сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг в сутки, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A.

Кровотечение является наиболее частой реакцией, о которой сообщалось как в клинических исследованиях, так и при пострегистрационном применении препарата. Чаще всего сообщалось о кровотечениях в течение первого месяца лечения.

В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9,3 %. Частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой: 1,4 % и 1,6 % соответственно.

В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла 2,0 % и 2,7 % соответственно. Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела по сравнению с приемом АСК была выше (7,3 % против 6,5 % соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,6 % или 0,4 % соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки, носовое кровотечение. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом, конъюнктивальных).

Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,4 % или 0,5 % соответственно).

В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел+АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+АСК, наблюдалось увеличение частоты развития больших кровотечений (3,7 % по сравнению с 2,7 %), и малых кровотечений (5,1 % по сравнению с 2,4 %). В основном, источниками больших кровотечений являлись желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и места пункции артерий.

Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел+АСК по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+АСК, достоверно не различалась (2,2 % и 1,8 % соответственно), частота развития фатальных кровотечений была одинаковой (0,2 % при обоих видах терапии).

Частота возникновения не угрожающих жизни больших кровотечений была достоверно выше у пациентов, принимавших клопидогрел+АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+АСК (1,6 % и 1 % соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0,1 % при обоих видах терапии).

Частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+АСК зависела от дозы АСК, как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо+АСК.

У пациентов, прекративших терапию клопидогрелом+АСК более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства. У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6 % (в группе клопидогрел+АСК) и 6,3 % (в группе плацебо+АСК).

В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений в обеих группах (клопидогрел+АСК и плацебо+АСК) была сопоставимой в обеих группах лечения (1,3 % против 1,1 % в группе клопидогрел+АСК и группе плацебо+АСК соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.

Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при лечении клопидогрел+АСК и плацебо+АСК соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.

В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0,6 % в группе клопидогрел+АСК и 0,5 % в группе плацебо+АСК).

В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+АСК была выше, чем в группе плацебо+АСК (6,7 % против 4,3 % соответственно). Большие кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3 % против 3,5 %), главным образом, из желудочно-кишечного тракта (3,5 % против 1,8 %). В группе клопидогрел+АСК внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо+АСК (1,4 % против 0,8 % соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения

фатальных кровотечений (1,1 % против 0,7 %) и геморрагического инсульта (0,8 % против 0,6 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые возникли во время клинических исследований или о которых сообщалось спонтанно, представлены в таблице ниже. Их частота определяется с использованием следующих условных обозначений: часто (от $\geq 1 / 100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1 / 10,000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным). В каждом классе системно-органном классе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко Частота неизвестна*
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Тромбоцитопения Лейкопения Эозинофилия	Нейтропения, включая тяжелую нейтропению	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Апластическая анемия Панцитопения Агранулоцитоз Тяжелая тромбоцитопения Приобретенная гемофилия А Гранулоцитопения Анемия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				Синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности и на клопидогрел*
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				Анафилактоидные реакции Сывороточная болезнь Перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как

				тиклопидин, прасугрел)* (см. раздел 4.4) Аутоиммунный инсулиновый синдром (может приводить к серьезной гипогликемии, особенно у пациентов с HLA DRA4 серотипом)*
<i>Нарушения психики</i>				Спутанность сознания Галлюцинации
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		Внутрочереп- ные кровоизлияния (в некоторых случаях с летальным исходом) Головная боль Головокруже- ние Парестезия		Нарушения вкусового восприятия Агевзия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Глазные кровоизлияния (конъюнктивал ьные, в ткани и сетчатку глаза)		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			Вертиго	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Гематома			Случаи серьезных кровотечений Кровотечения из послеоперационных ран Васкулит Артериальная гипотензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Носовое кровотечение			Кровотечений из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение) Бронхоспазм Интерстициальная пневмония

				Эозинофильная пневмония
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Желудочно-кишечные кровотечения Диарея Боль в животе Диспепсия	Язва желудка Язва двенадцатиперстной кишки Гастрит Тошнота Рвота Запор Метеоризм	Забрюшинные кровотечения	Желудочно-кишечные и забрюшинные кровотечения с летальным исходом Панкреатит Колит (включая язвенный или лимфоцитарный колит) Стоматит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				Острая печеночная недостаточность Гепатит (не инфекционный) Отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Кровоподтеки	Кожная сыпь Кожный зуд Кожное кровоизлияние (пурпура)		Буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)) Ангионевротический отек Синдром лекарственной гиперчувствительности и, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) Эритематозная сыпь Эксфолиативная сыпь Крапивница Экзема Плоский лишай
<i>Нарушения со стороны репродуктивной</i>			Гинекомастия	

<i>системы и молочных желез</i>				
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				Скелетно-мышечные кровотечения (гемартроз) Артрит Артралгия Миалгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		Гематурия		Гломерулонефрит Повышение концентрации креатинина в крови
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Кровотечения в месте инъекции			Лихорадка
<i>Лабораторные и инструментальн ые данные</i>		Увеличение времени кровотечения Снижение числа нейтрофилов Снижение количества тромбоцитов		

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

В исследовании CAPRIE, тяжелая нейтропения ($< 0,45 \cdot 10^9/\text{л}$) наблюдалась у 4 пациентов (0,04 %), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02 %), принимавших АСК.

У двух из 9599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приеме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении.

Апластическая анемия

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.

Тромбоцитопения

Частота возникновения тяжелой тромбоцитопении ($< 80 \cdot 10^9/\text{л}$) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел и 0,1 % у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9/\text{л}$.

В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза – риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения.

тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30.

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.ru

интернет-сайт: http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais

4.9 Передозировка

Симптомы

Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение

При появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC04.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов, клопидогрел должен метаболизироваться с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYP450). Активный метаболит

клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y₁₂ рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (приблизительно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозировке 75 мг 1 раз в сутки с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается и затем, в интервале между 3 и 7 днем приема, выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60 %. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, в среднем, в течение 5 дней.

Клиническая эффективность и безопасность

В ходе клинического исследования ACTIVE-A показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) (по сравнению с приемом только одной АСК) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне центральной нервной системы (ЦНС) или сосудистой смерти, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта.

Эффективность приема клопидогрела в сочетании с АСК выявлялась рано и сохранялась до

5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, наблюдалось в основном за счет бóльшего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также наблюдалась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, прием клопидогрела в сочетании с АСК уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

Дезэскалация терапии

Переход с терапии мощным ингибитором рецепторов P2Y₁₂ на лечение клопидогрелом в сочетании с АСК после завершения острой фазы острого инфаркта миокарда (ОИМ) изучался в двух рандомизированных инициированных исследователем клинических исследованиях (TOPIC и TROPICAL-ACS).

В рандомизированном открытом клиническом исследовании TOPIC принимали участие пациенты, перенесшие ОИМ, которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациенты, получавшие АСК и один из более мощных ингибиторов рецепторов P2Y₁₂, у которых не развились неблагоприятные события в течение одного месяца, или были переведены на терапию фиксированной комбинацией АСК и клопидогрела (дезэскалация двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ)) или продолжили принимать ранее назначенные препараты (неизменная ДАТ).

События, включенные в комбинированную первичную конечную точку (смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульт, экстренная реваскуляризация и кровотечения типа 2 или более тяжелые кровотечения по шкале BARC (Исследовательского академического консорциума по кровотечениям)), через один год после перенесенного ОИМ были зарегистрированы у 43 из 322 пациентов (13,4 %) в группе дезэскалации ДАТ и 85 пациентов из 323 (26,3 %) в группе неизменной ДАТ ($p < 0,01$).

Статистически значимое различие в основном обусловлено сокращением количества случаев кровотечения, в том числе кровотечений, которые по шкале BARC более или равны 2 (4% в группе дезэскалации и 14,9% в группе, получавшей неизмененную ДАТ), при этом не наблюдалось существенных различий в частоте ишемических осложнений ($p=0,36$).

В рандомизированное открытое клиническое исследование TROPICAL-ACS были включены 2610 пациентов с ОИМ, подтвержденным анализом на биомаркеры, после проведения ЧКВ. Пациенты были рандомизированы в группы для получения прасугрела (дни 0-14) или прасугрела (дни 0-7), а затем клопидогрела (дни 8-14) в комбинации с АСК.

На 14-й день была проведена оценка функции тромбоцитов. Пациенты из первой группы терапии только прасугрелом продолжали принимать прасугрел в течение 11,5 месяца.

У пациентов из группы замены терапии был выполнен анализ на высокую реактивность тромбоцитов (ВРТ). Пациенты с $BPT \geq 46$ единиц были снова переведены на терапию прасугрелом, которую получали в течение 11,5 месяца. Пациенты с $BPT < 46$ единиц продолжили лечение клопидогрелом в дозе 75 мг/сутки в течение 11,5 месяца. Таким образом, в группе управляемой замены терапии пациенты получали или прасугрел (40 %) или клопидогрел (60 %). Все пациенты получали АСК, последующее наблюдение продолжалось в течение одного года.

Первичная конечная точка включала комбинацию сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и кровотечения типа 2 или более тяжелые кровотечения по шкале BARC. Исследование продемонстрировало отсутствие различий между группами по первичной конечной точке по критерию non inferiority. Управляемая замена терапии не привела к повышению риска развития ишемических осложнений (2,5% в группе деэскалации и 3,2% в контрольной группе), а также частоты кровотечений типа 2 или более по шкале BARC.

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) при остром малом ИИИ или ТИА среднего или высокого риска

Оценка ДАТ в комбинации с клопидогрелом и АСК с целью профилактики инсульта после острого малого ИИИ или ТИА среднего или высокого риска проводилась в ходе двух рандомизированных исследований: CHANCE и POINT – с получением данных по исходам для клинической безопасности и эффективности.

Исследование **CHANCE** (применение клопидогрела у пациентов с высоким риском развития острых нарушений мозгового кровообращения без инвалидизации)

В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 5170 пациентов из Китая с острой ТИА

(оценка ABCD2 ≥ 4) или острым малым инсультом (NIHSS ≤ 3). Пациенты в обеих группах в 1-й день получили дозу АСК в открытом режиме (величина дозы варьировалась в диапазоне от 75 до 300 мг, дозу устанавливал лечащий врач). Пациенты, рандомизированные в группу применения клопидогрела и АСК, получили нагрузочную дозу 300 мг в 1-й день, после чего получали клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 21-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения АСК, получали плацебо-версию клопидогрела в период с 1-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно.

Первичной конечной точкой эффективности являлся новый случай инсульта (ишемического или геморрагического) в первые 90 дней после острого малого ИИ или ТИА высокого риска. Такие случаи были зарегистрированы у 212 пациентов (8,2 %) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 303 пациентами (11,7 %) в группе применения АСК (отношение рисков [ОР] – 0,68; 95 % доверительный интервал [ДИ] – от 0,57 до 0,81; $P < 0,001$). Случаи ИИ наблюдались у 204 пациентов (7,9 %) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 295 пациентами (11,4 %) в группе применения АСК (ОР – 0,67; 95 % ДИ – от 0,56 до 0,81; $P < 0,001$). Геморрагический инсульт случился у 8 пациентов в каждой из двух групп исследования (0,3 % в каждой группе). Среднетяжелое или тяжелое кровоизлияние наблюдалось у 7 пациентов (0,3 %) в группе применения клопидогрела и АСК и у 8 пациентов (0,3 %) в группе применения АСК ($P = 0,73$). Частота развития кровотечений составила 2,3 % в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 1,6 % в группе применения АСК (ОР – 1,41; 95 % ДИ от 0,95 до 2,10; $P = 0,09$).

POINT (тромбоцит-ориентированное ингибирование у пациентов с новыми случаями ТИА или малого ишемического инсульта)

В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 4881 пациентов из разных стран с острой ТИА (оценка ABCD2 ≥ 4) или острым малым инсультом (NIHSS ≤ 3). Все пациенты в обеих группах получали дозу АСК в открытом режиме в период с 1-го дня по 90-й день (величина дозы варьировалась в диапазоне от 50 до 325 мг, дозу устанавливал лечащий врач). Пациенты, рандомизированные в группу применения клопидогрела, получили нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг в 1-й день, после чего получали клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения плацебо, получали плацебо-версию клопидогрела в период с 1-го дня

по 90-й день включительно.

Первичной конечной точкой эффективности являлась комбинация массивных ишемических осложнений (ИИ, инфаркт миокарда или летальный исход в результате ишемического сосудистого осложнения) к 90-му дню. Такие случаи были зарегистрированы у 121 пациента (5,0 %) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 160 пациентами (6,5 %) в группе применения только АСК (ОР 0,75; 95 % доверительный интервал [ДИ] – от 0,59 до 0,95; $P = 0,02$). ИИ, являющийся вторичной конечной точкой, наблюдался у 112 пациентов (4,6 %), получавших клопидогрел и АСК, по сравнению со 155 пациентами получавшими АСК (6,3 %) (ОР 0,72; 95 % ДИ от 0,56 до 0,92; $P = 0,01$). Большое кровотечение, являющееся первичной конечной точкой оценки безопасности, случилось у 23 из 2432 пациентов (0,9 %), получавших клопидогрел и АСК, и у 10 из 2449 пациентов, получавших АСК (0,4 %) (ОР 2,32; 95 % ДИ от 1,10 до 4,87; $P = 0,02$). Незначительное кровоизлияние случилось у 40 пациентов (1,6 %), получавших клопидогрел и АСК, и у 13 пациентов, получавших АСК (0,5 %), (ОР 3,12; 95 % ДИ от 1,67 до 5,83; $P < 0,001$).

Анализ периода действия препаратов в рамках исследований CHANCE и POINT

Не было преимущества в том, чтобы продолжать ДАТ более 21 дня. Клиническая польза от продолжения ДАТ более 3 недель продемонстрирована не была. Целью распределения массивных ишемических осложнений и случаев массивного кровоизлияния по группам лечения в периоде действия препаратов был анализ влияния краткосрочного периода действия ДАТ.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При однократном и повторном приеме внутрь в дозировке 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.

Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) неизмененного клопидогрела в плазме крови (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигается приблизительно через 45 мин после приема препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела через почки его абсорбция составляет приблизительно 50 %.

Распределение

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (на 98 % и 94 % соответственно), и данная связь является ненасыщаемой до концентрации 100 мг/мл.

Биотрансформация

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый осуществляется с помощью эстераз и приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов); второй путь осуществляется с помощью изоферментов цитохрома P450.

Первоначально клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела - тиольного производного клопидогрела. *In vitro* этот активный метаболит образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, выделенный в *in vitro* исследованиях, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя таким образом агрегацию тромбоцитов.

$C_{\max}$ активного метаболита клопидогрела после однократного приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает таковую после 4-х дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. $C_{\max}$ достигается приблизительно в течение 30-60 мин.

Элиминация

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C -меченого клопидогрела около 50 % радиоактивности выводится через почки и приблизительно 46 % радиоактивности выводится через кишечник. После однократного приема внутрь дозировки в 75 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) клопидогрела составляет приблизительно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела $T_{1/2}$ его основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются, как активный метаболит, так и промежуточный метаболит - 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, при исследовании агрегации тромбоцитов *ex vivo*, варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85 %) и азиатской популяции (99 %). Другие аллели, с которыми связано отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются, аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой

активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 у пациентов европеоидной расы составляют 2 %, у пациентов негроидной расы – 4 % и у представителей азиатской популяции – 14 %. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19.

По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) с участием добровольцев с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ), индуцированной АДФ, у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 63-71 % по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19. При использовании схемы лечения 300 мг нагрузочная доза/75 мг поддерживающая доза (300 мг/75 мг) у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 антитромбоцитарное действие снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24 % (через 24 ч) и 37 % (на 5 день исследования) по сравнению с ИАТ, составляющими 39 % (через 24 ч) и 58 % (на 5 день исследования), у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37 % (через 24 ч) и 60 % (на 5 день исследования) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали препарат по схеме лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме по схеме лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ составляло 32 % (через 24 ч) и 61 % (на 5 день исследования), что было больше такового у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19, получавших лечение по схеме 300 мг/75 мг, и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19-метаболизма, получавших лечение по схеме 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен.

Аналогично результатам данного исследования мета-анализ шести исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19, у добровольцев с

промежуточной активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 28 %, а у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 – на 72 %, в то время как ИАТ было снижено с различиями в ИАТ на 5,9 % и 21,4 % соответственно.

Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях. Однако на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов. Результаты генотипирования получены в ходе следующих клинических исследований: CURE, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, TRITON-TIMI 38 и ACTIVE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях.

В исследовании TRITON-TIMI 38 и 3-х когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с промежуточной или низкой активностью изофермента CYP2C19 имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с таковыми у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19.

В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon), увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (при их сравнении с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2C19).

В исследовании CURE, CLARITY, ACTIVE-A и одном из когортных исследований (Trenk), не наблюдалось увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от интенсивности CYP2C19-метаболизма.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в особых группах пациентов не изучалась.

Пациенты старше 75 лет

У добровольцев старше 75 лет при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозировке 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) от 5 мл/мин до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 25 %) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения

было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозировке 75 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

Не было значимых отличий в степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после ежедневного приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами. Среднее время кровотечения также сопоставимо в обеих группах.

Расовая принадлежность

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточную и низкую активность этого изофермента, отличается у представителей различных расовых групп. Имеются ограниченные литературные данные об их распространенности у представителей азиатской популяции, что не позволяет оценить у них значения генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.

Дети

Клинические данные отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Маннитол

Макрогол-6000

Целлюлоза микрокристаллическая (с низким содержанием воды, 90 мкм)

Гипролоза низкозамещенная

Касторовое масло гидрогенизированное

Пленочная оболочка

Воск карнаубский

Опадрай розовый, который содержит:

- Лактозы моногидрат
- Гипромеллозу
- Титана диоксид (Е 171)
- Триацетин
- Краситель железа оксид красный (Е 172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из фольги алюминиевой/ фольги алюминиевой.

По 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особых мер не требуется.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция.

АО «Санофи-авентис групп».

54, rue de Bozti 75008 Париж.

тел.: +33 (0)1.53.77.40.00

факс: +33 (0)1.53.77.41.33

адрес электронной почты: www.sanofi.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

в Российской Федерации:

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция), Россия.

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

тел.: +7 (495) 721-14-00.

факс: +7 (495) 721-14-11.

адрес электронной почты: Communication.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000322)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 26 июля 2021.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Плавикс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>