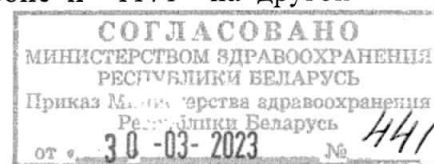


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. Наименование лекарственного препарата****ПЛАВИКС® (PLAVIX®), клопидогрель/clopidogrel, таблетки, покрытые оболочкой****2. Качественный и количественный состав**

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: клопидогреля гидросульфат (эквивалентно 75 мг основания) 97,875 мг**3. Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой. Розовые, круглые, слегка выпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с гравировкой “75” на одной стороне и “1171” на другой стороне.

**4. Клинические данные****4.1 Показания к применению***Для вторичной профилактики атеротромботических нарушений у:*

- Взрослых пациентов, перенесших инфаркт миокарда (от нескольких дней до менее чем 35 дней), инфаркт мозга (от 7 дней до менее чем 6 месяцев) или с диагностированным заболеванием периферических артерий.
- Взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:
 - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе пациенты, подлежащие чрескожному коронарному вмешательству, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК).
 - острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой у пациентов, получающих медикаментозное лечение, у которых может быть назначена тромболитическая терапия.

Для предупреждения атеротромботических и тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий.

У взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих, по меньшей мере, один фактор риска возникновения сосудистых событий, у которых невозможно назначение терапии антагонистами витамина К, и имеющих низкий риск возникновения кровотечений, клопидогрель показан к применению в сочетании с АСК для предотвращения атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт мозга (см. раздел *Фармакодинамические свойства*).

Для пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА) от умеренного до высокого риска или малым инфарктом мозга клопидогрель в комбинации с АСК показан:

- взрослым пациентам с ТИА от умеренного до высокого риска (показатель ABCD2¹ ≥ 4) или малым инфарктом мозга (NIHSS² ≤ 3) в течение 24 часов после ТИА или инфаркта мозга.

1 - Возраст, артериальное давление, клинические симптомы, продолжительность ТИА и диагноз сахарного диабета.

2 - Шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения

4.2 Режим дозирования и способ применения**Дозировка**

- *Взрослые и пациенты пожилого возраста:*

Обычная суточная доза клопидогреля – 75 мг один раз в сутки.

У пациентов, страдающих острым коронарным синдромом:

- Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение клопидогрелем должно быть начато однократной нагрузочной дозой 300 мг или 600 мг. Нагрузочную дозу 600 мг можно назначать пациентам младше 75 лет, когда планируется проведение чрескожного коронарного вмешательства (см. раздел Особые указания и меры предосторожности при применении). Лечение клопидогрелем следует продолжать в дозе 75 мг один раз в сутки. Ацетилсалициловую кислоту (75-325 мг один раз в сутки) следует начинать и продолжать принимать в комбинации с клопидогрелем. Так как более высокие дозы АСК сопряжены с повышенным риском кровотечения, не рекомендуется превышать дозу АСК 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Данные клинических исследований подтверждают применение схемы в течение периода времени до 12 месяцев, а максимальная польза наблюдается после 3 месяцев (см. раздел *Фармакодинамические свойства*).
- Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: клопидогрель должен применяться в форме однократной суточной дозы 75 мг с началом лечения нагрузочной дозой 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и в сочетании с тромболитиками или без них. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелем следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированную терапию нужно начинать как можно скорее после появления симптомов и продолжать в течение, по крайней мере, четырех недель. Польза от комбинации клопидогреля с АСК по истечении четырех недель в данном контексте не изучалась (см. раздел *Фармакодинамические свойства*).

Взрослые пациенты с ТИА от умеренного до высокого риска или малым инфарктом мозга:

Взрослым пациентам с ТИА от умеренного до высокого риска (показатель ABCD2 ≥ 4) или малым инфарктом мозга (NIHSS ≤ 3) следует назначать нагрузочную дозу клопидогреля 300 мг, а затем клопидогрель 75 мг один раз в сутки и АСК (75-100 мг один раз в сутки). Лечение клопидогрелем и АСК следует начинать в течение 24 часов после события и продолжать в течение 21 дня с последующей антитромбоцитарной монотерапией.

Фибрилляция предсердий

Следует назначить клопидогрель в виде однократной суточной дозы 75 мг. Назначить АСК (75-100 мг/сут) и продолжить прием в сочетании с клопидогрелем (см. раздел *Фармакодинамические свойства*)

В случае если пропущен прием дозы:

- Менее чем 12 часов после обычного времени приема: пациенты должны принять дозу незамедлительно, следующую дозу следует принять в запланированное время.
- Более 12 часов после обычного времени приема: пациенту следует принять следующую дозу в запланированное время, не удваивая ее.

• *Детский возраст до 18 лет:*

Безопасность и эффективность применения клопидогреля в педиатрической популяции не установлены.

• *Пациенты пожилого возраста*

Для получения информации о нагрузочной дозе для пациентов 75 лет и старше см. раздел *Особые указания и меры предосторожности при применении*.

- *Пациенты с нарушениями функции почек*

Опыт лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничен (см. *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

- *Пациенты с нарушениями функции печени*

Опыт лечения пациентов с заболеванием печени средней степени тяжести, у которых возможен геморрагический диатез, ограничен (см. *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь один раз в сутки независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- Повышенная индивидуальная чувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов лекарственного препарата.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Активное патологическое кровотечение, как, например, при язве желудка или двенадцатиперстной кишки, или внутричерепное кровоизлияние.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Кровотечения и гематологические побочные эффекты

В случае появления в ходе лечения клинических симптомов, указывающих на риск кровотечения и гематологических побочных эффектов, необходимо немедленно сделать анализ крови и/или другое соответствующее исследование (см. *Нежелательные реакции*).

Как и другие антитромбоцитарные препараты, клопидогрель следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, связанному с травмой, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также в случае комбинирования клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, нестероидными противовоспалительными препаратами, в том числе ингибиторами ЦОГ-2, гепарином, или ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, или сильными индукторами CYP2C19 или с другими лекарственными препаратами, применение которых повышает риск кровотечения, например с пентоксифиллином (см. *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*). Необходимо тщательно контролировать пациентов на присутствие признаков кровотечения, включая скрытые кровотечения, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных сердечных процедур или хирургического вмешательства. Совместное применение клопидогреля с оральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может усиливать интенсивность кровотечений (см. *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты также должны информировать лечащего врача и стоматолога о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства или если врач назначает новое для пациента лекарственное средство. Клопидогрель удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с риском кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных). У пациентов, принимающих клопидогрель,

следует с осторожностью использовать лекарственные средства, способные вызывать заболевания желудочно-кишечного тракта (такие как ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные средства).

Пациентов следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения клопидогреля (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного (с точки зрения места и/или продолжительности) кровотечения.

Пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в возрасте 75 лет и старше не рекомендуется назначать нагрузочные дозы клопидогреля 600 мг из-за недостатка данных о применении препарата у таких пациентов и из-за повышенного риска развития кровотечения у этой группы пациентов.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Очень редко, после применения клопидогреля, иногда непродолжительного, отмечались случаи ТТП. Они характеризуются тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопряженными с неврологическими нарушениями, дисфункцией почек или гипертермией. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного вмешательства, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогреля. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), сопровождающимся или не сопровождающимся развитием кровотечения, следует принимать во внимание возможность развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться соответствующими специалистами, прием клопидогреля следует прекратить.

Недавно перенесенный инфаркт мозга

- *Начало терапии*

- У пациентов с малым инфарктом мозга (острый период) или у пациентов с ТИА от умеренного до высокого риска двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрель и АСК) следует начинать не позднее, чем через 24 часа после начала события.

- Нет данных относительно соотношения пользы и риска краткосрочной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с малым инфарктом мозга (острый период) или с ТИА от умеренного до высокого риска с (нетравматическим) внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе.

- У пациентов с немалым инфарктом мозга монотерапию клопидогрелем следует начинать только через 7 дней после события.

- *Пациенты с немалым инфарктом мозга (NIHSS > 4)*

Ввиду отсутствия данных использование двойной антитромбоцитарной терапии не рекомендуется (см. Показания к применению).

- *Недавний малый инфаркт мозга или ТИА от умеренного до высокого риска у пациентов, которым показано или запланировано вмешательство*

Нет данных, поддерживающих использование двойной антитромбоцитарной терапии для пациентов, которым показаны каротидная эндартерэктомия или внутрисосудистая тромбэктомия, или у пациентов, у которых запланирован тромболизис или антикоагулянтная терапия. В этих ситуациях двойная антитромбоцитарная терапия не рекомендуется.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: у пациентов со сниженной метаболической активностью CYP2C19 клопидогрель в рекомендуемых дозах образует меньше активного метаболита клопидогреля и обладает меньшим антиагрегантным эффектом. Существуют тесты для идентификации генотипа CYP2C19 у пациента.

Поскольку клопидогрель метаболизируется до активного метаболита отчасти с помощью CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, подавляющих активность этого энзима, приведёт к снижению лекарственных концентраций активного метаболита клопидогреля. Клиническая значимость этого взаимодействия не определена. В качестве меры предосторожности следует отказаться от одновременного применения сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Фармакокинетические свойства*).

Считается, что прием лекарственных препаратов, индуцирующих активность CYP2C19, приводит к повышению уровня активного метаболита клопидогреля и может увеличить риск кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременное применение сильных индукторов CYP2C19 (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Субстраты CYP2C8

Требуется соблюдать осторожность у пациентов, получающих одновременно клопидогрель и CYP2C8 субстраты (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Перекрестно-реактивная гиперчувствительность

Пациентов следует опрашивать на предмет аллергии к тиенопиридинам (таким как клопидогрель, тиклопидин, прасугрел) в анамнезе, так как сообщалось о наличии перекрестно-реактивной гиперчувствительности между тиенопиридинами (см. *Нежелательные реакции*). Тиенопиридины могут вызывать аллергические реакции от легкой до тяжелой степени тяжести (такие как сыпь, отек Квинке), или гематологические реакции (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. Пациенты с гиперчувствительностью к тиенопиридинам в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелю во время терапии.

Нарушения функции почек

Ограничен терапевтический опыт по применению клопидогреля у пациентов с нарушенной функцией почек. Поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. *Режим дозирования и способ применения*).

Нарушения функции печени

Клопидогрель следует назначать с осторожностью пациентам с умеренными нарушениями функции печени, у которых возможно возникновение геморрагического диатеза, поскольку опыт применения препарата у таких пациентов ограничен (см. *Режим дозирования и способ применения*).

Вспомогательные вещества:

Плавикс содержит лактозу. Препарат не должны принимать пациенты с редкими

наследственными нарушениями переносимости галактозы, дефицитом общей лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Данный препарат содержит гидрогенизированное касторовое масло, которое может вызывать расстройство желудка и диарею.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты, связанные с риском кровотечения:

Существует повышенный риск развития кровотечений из-за потенциального аддитивного эффекта. Одновременное применение лекарственных средств, связанных с риском кровотечения, следует проводить с осторожностью (см. раздел Особые указания и меры предосторожности при применении).

Пероральные антикоагулянты:

Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендовано, так как это может увеличить интенсивность кровотечений (см. *Особые указания и меры предосторожности при применении*). Несмотря на то, что прием клопидогреля в дозе 75 мг/сут не изменял фармакокинетику S-варфарина или международное нормализованное отношение (МНО) у пациентов, получавших долгосрочную терапию варфарином, одновременный прием клопидогреля и варфарина повышает риск кровотечения ввиду независимых влияний на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa: клопидогрель следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (см. *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

Ацетилсалициловая кислота: АСК не изменяет ингибирующего эффекта клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрель потенцирует действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако, одновременное применение 500 мг АСК два раза в сутки не вызывало достоверного увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие приема клопидогреля. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и АСК возможно, и оно ведет к повышению риска кровотечения. Поэтому совместное применение этих двух препаратов следует рассматривать с осторожностью (см. *Особые указания и меры предосторожности при применении*). Однако имеются данные о применении клопидогреля и АСК в течение до одного года (см. раздел *Фармакокинетические свойства*).

Гепарин: По данным клинического исследования, проведенного на здоровых лицах, прием клопидогреля не требует коррекции дозы гепарина и не изменяет действия гепарина на свертывание крови. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином возможно, и оно ведет к повышению опасности кровотечения. Поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

Тромболитики. Безопасность совместного применения клопидогреля, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитиков и гепарина была исследована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимого кровотечения была аналогична наблюдавшейся в случае совместного применения тромболитиков и гепарина с АСК (см. *Нежелательные реакции*).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП): В клиническом исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, совместное применение клопидогреля и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако, из-за отсутствия исследований по взаимодействию препарата с другими НСПВП, в настоящее время неясно, существует ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при применении всех таких препаратов. Таким образом, назначение НСПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем требует осторожности (см. *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): Поскольку СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и могут увеличивать риск кровотечения, назначение СИОЗС с клопидогрелем требует осторожности.

Другие формы комбинированной терапии:

Индукторы CYP2C19

Поскольку клопидогрель метаболизируется до активного метаболита отчасти с помощью CYP2C19, считается, что прием лекарственных препаратов, индуцирующих активность данного фермента, приводит к повышению уровня активного метаболита клопидогреля.

Рифампицин сильно индуцирует активность CYP2C19, что приводит как к повышению уровня активного метаболита клопидогреля, так и к ингибированию агрегации тромбоцитов, что, в частности, может увеличить риск кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременное применение сильных индукторов CYP2C19 (см. раздел *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

Ингибиторы CYP2C19

Поскольку клопидогрель метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, подавляющих активность этого фермента, приведет к снижению лекарственных концентраций активного метаболита. Клиническая значимость этого взаимодействия точно не установлена. В качестве меры предосторожности следует отказаться от одновременного применения сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. разделы *Особые указания и меры предосторожности при применении* и *Фармакокинетические свойства*). К лекарственным препаратам, угнетающим активность CYP2C19, относятся, например, омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, эфавиренз, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП): Совместное применение клопидогреля (300 мг и затем доза в 75 мг/сут) с омепразолом в дозе 80 мг (одновременно или с перерывом в 12 часов между приемами) снижает экспозицию активного метаболита клопидогреля на 45 % (при приеме нагрузочной дозы – 1-й день) и на 40 % (при приеме поддерживающей дозы – 5-й день). При совместном использовании Плавикса и омепразола среднее подавление агрегации тромбоцитов было снижено на 39 % (при приеме нагрузочной дозы – 24 часа) и на 21 % (при приеме поддерживающей дозы – на 5-й день).

Ожидается, что эзомепразол показывает схожие результаты при взаимодействии с клопидогрелем.

Данные наблюдений и клинических исследований о клинических последствиях этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий, противоречивы. В качестве меры

предосторожности следует избегать одновременного применения омепразола и эзомепразола с Плавиксом.

Менее выраженное понижение действия метаболита наблюдается при применении совместно с пантопразолом и лансопразолом.

При совместном приеме клопидогреля (300 мг и затем в дозе в 75 мг/сут) и пантопразола в дозе 80 мг количество активного метаболита клопидогреля было снижено на 20 % (при приеме нагрузочной дозы – 1-й день) и 14 % (при приеме поддерживающей дозы – 5-й день). Средний уровень ингибирования агрегации тромбоцитов был снижен на 15 % (при приеме нагрузочной дозы) и 11 % (при приеме поддерживающей дозы). Полученные результаты указывают на возможность совместного использования клопидогреля и пантопразола.

Доказательства того, что другие лекарственные препараты, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы H₂ (за исключением циметидина, который является ингибитором CYP2C19) или антациды, влияют на антитромбоцитарное действие клопидогреля, отсутствуют.

Усиленная антиретровирусная терапия (АРТ). Пациенты с ВИЧ, получающие усиленную АРТ, подвержены высокому риску развития сосудистых осложнений. Значительное снижение подавления агрегации тромбоцитов наблюдалось у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших АРТ, усиленную ритонавиром или кобициклатом. Хотя клиническая значимость полученных результатов окончательно не подтверждена, в полученных спонтанных сообщениях описывались ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие АРТ, усиленную ритонавиром, у которых наблюдались случаи повторной окклюзии сосуда после реваскуляризации или перенесенных тромботических явлений при применении клопидогреля. Средний уровень показателей ингибирования тромбоцитов может снижаться при одновременном применении клопидогреля и ритонавира. Следовательно, применение клопидогреля в сочетании с усиленной АРТ не рекомендуется.

Другие препараты: ряд клинических исследований был проведен с клопидогрелем и другими препаратами для изучения потенциальных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. Не было обнаружено клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогреля совместно с атиенололом и нифедипином, или с обоими препаратами. Кроме того, фармакодинамическое действие клопидогреля осталось практически неизменным при одновременном применении с фенобарбиталом или эстрогенами.

Фармакокинетические свойства дигоксина или теофиллина не изменяются при совместном применении с клопидогрелем. Антацидные средства не изменяли показатели абсорбции клопидогреля.

По данным исследования CAPRIE фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются при участии CYP2C9, можно применять одновременно с клопидогрелем.

Субстрат CYP2C8: Показано, что клопидогрель увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования in vitro показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогреля. В связи с риском увеличения плазменных концентраций следует соблюдать осторожность при одновременном назначении клопидогреля и лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел) (см. раздел *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

За исключением информации о специфических лекарственных взаимодействиях, приведенной выше, исследования по изучению взаимодействия клопидогреля с

лекарственными средствами, которые обычно назначают пациентам с атеротромбозом, не проводились. Однако, пациенты, участвовавшие в клинических исследованиях клопидогреля, получали одновременно с ним различные препараты, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, препараты, снижающие уровень холестерина в крови, коронарные вазодилататоры, противодиабетические средства (включая инсулин), противозипелитические средства, антагонисты GPIIb/IIIa, без признаков клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Как и в случае других пероральных ингибиторов P2Y₁₂, одновременное применение опиоидных агонистов может задерживать и уменьшать абсорбцию клопидогреля предположительно из-за замедленного опорожнения желудка. Клиническая значимость неизвестна. Необходимо рассмотреть возможность применения парентерального антиагреганта у пациентов с ОКС, которым требуется совместное введение морфина или других опиоидных агонистов.

Розувастатин: было доказано, что клопидогрель повышает экспозицию розувастатина у пациентов в два раза (AUC) и в 1,3 раза (C_{max}) после применения клопидогреля в дозе 300 мг и в 1,4 раза (AUC) без влияния на показатель C_{max} после повторного применения клопидогреля в дозе 75 мг.

4.6 Фертильность, беременность и грудное вскармливание

Беременность

Из-за отсутствия клинических данных о применении клопидогреля в период беременности в качестве меры предосторожности клопидогрель предпочтительно не применять в период беременности.

Исследования, проведенные на животных, не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на беременность, развитие эмбриона/плода, родовой акт и постнатальное развитие (см. *Данные доклинической безопасности*).

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли лекарственное средство в грудное молоко человека. Исследования на животных доказали, что клопидогрель проникает в грудное молоко. В качестве меры предосторожности, грудное вскармливание не должно продолжаться во время лечения Плавиксом.

Так как большинство лекарственных препаратов выделяются с грудным молоком, а также по причине возможности развития серьезных побочных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, решение об отмене препарата или прекращении грудного вскармливания следует принимать, учитывая необходимость терапии клопидогрелем кормящей матери.

Фертильность

В исследованиях на животных не было выявлено влияние клопидогреля на репродуктивную функцию.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Клопидогрель не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к вождению транспорта и работе с движущимися механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Безопасность клопидогреля была исследована более чем на 44000 пациентах, включая свыше 12000 пациентов, принимавших препарат в течение года или более длительно. Клинически важные нежелательные реакции, наблюдавшиеся в исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, обсуждаются ниже. Переносимость

клопидогреля в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сутки. Общая переносимость препарата была подобна переносимости ацетилсалициловой кислоты, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. В дополнение к данным клинических исследований, поступали спонтанные сообщения о нежелательных реакциях.

Кровотечение является самой распространенной реакцией, зарегистрированной как в клинических исследованиях, так и в пострегистрационный период, где главным образом, данный побочный эффект регистрировался в течение первого месяца лечения. В исследовании CAPRIE: Общая частота кровотечений у пациентов, получавших клопидогрель или ацетилсалициловую кислоту, была одинаковой - 9,3 %. Частота тяжелых случаев при применении клопидогреля и АСК была сопоставима.

В исследовании CURE: у пациентов, прекративших прием препарата более чем за 5 дней до хирургического вмешательства, не отмечалось повышения частоты крупных кровотечений в течение 7 дней после операции коронарного шунтирования. У пациентов, продолжавших принимать препарат в течение пяти дней до коронарного шунтирования, частота кровотечений составляла 9,6 % в случае приема клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты и 6,3 % в случае приема плацебо и ацетилсалициловой кислоты.

В исследовании CLARITY наблюдалось общее повышение частоты кровотечений в группе клопидогреля с АСК по сравнению с группой плацебо с АСК. Частота крупных кровотечений была аналогичной в обеих группах. Эта величина была сопоставимой во всех подгруппах пациентов, определенных по исходным характеристикам и типу фибринолитической или гепариновой терапии.

В исследовании COMMIT общая частота нецеребральных крупных кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и аналогичной в обеих группах.

В исследовании ACTIVE-A частота крупных кровотечений была большей в группе клопидогреля с АСК, чем в группе плацебо с АСК (6,7 % и 4,3 % соответственно). Крупные кровотечения в обеих группах имели в основном внечерепное происхождение (5,3 % в группе клопидогреля с АСК; 3,5 % в группе плацебо с АСК), преимущественно происходили в желудочно-кишечном тракте (3,5 % и 1,8 % соответственно). В группе клопидогреля с АСК наблюдалась повышенная частота внутричерепных кровотечений по сравнению с группой плацебо с АСК (1,4 % и 0,8 % соответственно). Между группами отсутствовала статистически значимая разница по частоте смертельных кровотечений (1,1 % в группе клопидогреля с АСК и 0,7 % в группе плацебо с АСК) и геморрагических инфарктов мозга (0,8 % и 0,6 % соответственно).

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или в пострегистрационный период, представлены ниже. Их частота представлена следующим образом: частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редкие (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$), *частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных). В каждом классе систем органов нежелательные реакции на лекарственное средство представлены в порядке уменьшения их степени тяжести.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечастые: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия

редкие: нейтропения, в том числе тяжёлая нейтропения

очень редкие, частота неизвестна: ТТП (см. раздел *Особые указания и меры предосторожности при применении*), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия, панцитопения, анемия, тяжёлая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редкие, частота неизвестна: анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь, перекрестно-реактивная гиперчувствительность на тиенопиридины (например, тиклопидин, прасугрел) (см. раздел *Особые указания и меры предосторожности при применении*), инсулиновый аутоиммунный синдром, который может привести к тяжелой гипогликемии, особенно у пациентов с HLA DRA4 подтипом (чаще встречается среди японцев)*

Нарушения со стороны сердца:

очень редкие, частота неизвестна: Синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия / аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрель*

Психические расстройства:

очень редкие, частота неизвестна: спутанность сознания, галлюцинации

Нарушения со стороны нервной системы:

нечастые: внутримозговое кровоизлияние (сообщалось о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение

редкие: нарушение равновесия

очень редкие, частота неизвестна: нарушение или утрата вкусовых ощущений

Нарушения со стороны органа зрения:

нечастые: кровоизлияние в глаз (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

редкие: головокружение (вертиго)

Нарушения со стороны сосудов:

частые: гематома

очень редкие, частота неизвестна: тяжёлое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, гипотензия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

частые: носовое кровотечение

очень редкие, частота неизвестна: кровотечения из дыхательных путей (кровохаркание, лёгочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония

Желудочно-кишечные нарушения:

частые: желудочно-кишечное кровотечение, диарея, абдоминальные боли, диспепсия

нечастые: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм

редкие: ретроперитонеальное кровотечение

очень редкие, частота неизвестна: желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом, панкреатит, колит (в том числе язвенный или лимфоцитарный колит), стоматит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редкие, частота неизвестна: острая печеночная недостаточность, гепатит, патологические результаты показателей функциональных тестов печени

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

частые: подкожное кровоизлияние (кровоподтёки)

нечастые: сыпь, зуд, кожное кровотечение (пурпура)

очень редкие, частота неизвестна: буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез), ангионевротический отек, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), пятнисто-папулезная, эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

очень редкие, частота неизвестна: скелетно-мышечное кровотечение (гемартроз), артралгия, артрит, миалгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечастые: гематурия

очень редкие, частота неизвестна: гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови, гломерулопатия

Общие нарушения и реакции в месте введения:

частые: кровотечения в месте инъекции

очень редкие, частота неизвестна: повышенная температура

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

редкие: гинекомастия

Лабораторные и инструментальные данные:

нечастые: удлинение времени кровотечения и снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Сотрудникам здравоохранения рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата, включая сообщения о неэффективности лекарственного препарата, через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

<Республика Беларусь>

< РУП "Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении" >

<Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а >

< факс +375 17 242 00 29>

< электронная почта rcpl@rceth.by >

< заполнить on-line извещение о нежелательной реакции www.rceth.by >

4.9 Передозировка

Передозировка клопидогреля может вести к удлинению времени кровотечения и последующим осложнениям в виде развития кровотечений. При обнаружении кровотечения должно быть применено соответствующее лечение.

Антидот фармакологического действия клопидогреля не был обнаружен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, рекомендуется

проведение переливания тромбоцитарной массы.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин.

Код АТХ: B01AC04.

Клопидогрель представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов, клопидогрель должен метаболизироваться с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYP450). Активный метаболит клопидогреля 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 клопидогреля в дозировке 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60 %. После прекращения приема клопидогреля агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, в среднем, в течение 5 дней.

Безопасность и эффективность применения клопидогреля были оценены методом двойного слепого исследования в семи клинических программах, охвативших в общей сложности свыше 100000 пациентов: CAPRIE, сравнение клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой, а также в CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT и ACTIVE-A, где проводилось сравнение клопидогреля с плацебо (в группах сравнения применялся в комбинации с АСК и другой стандартной терапией).

Недавно перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), недавно перенесенный инфаркт мозга или диагностированное облитерирующее заболевание периферических артерий

В исследование CAPRIE были включены 19185 пациентов с атеротромбозом, проявлявшемся как недавний инфаркт миокарда (менее 35 дней), недавний инфаркт мозга (7 дней – 6 месяцев), диагностированное облитерирующее заболевание периферических артерий (ОЗПА). Пациенты были рандомизированы по группам, получавшим 75 мг клопидогреля или 325 мг АСК в сутки, и оставались под наблюдением в течение от 1 года до 3 лет. В подгруппе пациентов, перенесших ИМ, большинство пациентов получали АСК с первых дней после инфаркта миокарда.

Приём клопидогреля приводил к статистически достоверному снижению частоты новых ишемических нарушений (инфаркта миокарда, инфаркта мозга и внезапной смерти) по сравнению с АСК: количество ишемических нарушений среди пациентов, получивших, по крайней мере, одну дозу препарата, составило 939 в группе,

получавшей клопидогрель и 1020 в группе АСК. Снижение относительного риска (RRR) было 8,7 % [95% CI: 0,2-16,4]; ($p = 0,045$), что соответствует 10 [CI: 0-20] дополнительным пациентам с успехом профилактики новых ишемических явлений на каждую 1000 пациентов, получавших лечение в течение 2 лет. Анализ общей смертности не продемонстрировал достоверной разницы между клопидогрелем (5,8 %) и АСК (6,0 %).

При анализе подгрупп с применением качественной оценки состояния (инфаркт миокарда, инфаркт мозга и ОЗПА) наибольший благоприятный эффект (достигнутая статистическая достоверность при $p = 0,003$) был у пациентов ОЗПА (особенно у тех, у кого был инфаркт миокарда в анамнезе) (RRR= 23,7 %; CI: 8,9-36,2) и более слабым (незначительное различие с АСК) у пациентов, перенесших инфаркт мозга (RRR = 7,3 %; CI: -5,7-18,7; $p = 0,258$). У пациентов, включенных в исследование только на основе наличия недавнего инфаркта миокарда, результат в группе клопидогреля был численно хуже, но статистически не отличался от АСК (RRR = -4,0 %; CI: -22,5-11,7; $p = 0,639$). Кроме того, анализ подгрупп по возрасту позволяет предположить, что успех клопидогреля у пациентов старше 75 лет был меньше, чем у пациентов 75 лет и младше. Поскольку исследование CAPRIE не предназначалось для оценки эффективности в отдельных подгруппах, то неясно, действительно ли существует разница в снижении относительного риска при квалифицирующих состояниях, или же она случайная.

Острый коронарный синдром

В исследование CURE были включены 12562 пациента с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в течение суток с момента последнего приступа боли в грудной клетке или симптомов, указывающих на ишемию. Для включения в исследование требовалось, чтобы у пациентов были или изменения ЭКГ, указывающие на новые ишемические явления, или повышенные, по крайней мере, в два раза по сравнению с нормой уровни сердечных ферментов: тропонин I или Т. Пациентов распределили по группам клопидогреля (300 мг нагрузочная доза, с последующей дозой 75 мг/сутки, $n = 6259$) или плацебо ($n = 6303$), оба – в комбинации с АСК (75-325 мг один раз в сутки) и прочими стандартными назначениями. Курс терапии проводили в течение до одного года. В этом исследовании 823 (6,6 %) пациента одновременно получали лечение антагонистами рецепторов GPIIb/IIIa. Гепарины были назначены более чем 90 % пациентов, и на относительные проценты кровотечений между клопидогрелем и плацебо гепаринотерапия не оказала достоверного влияния.

Число пациентов с новыми сердечно-сосудистыми событиями (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инфаркт мозга) составило в группе, леченной клопидогрелем, 582 (9,3 %), а в группе, получавшей плацебо - 719 (11,4 %), с 20 % снижения относительного риска (95% CI: 10-28 %; $p = 0,00009$) в группе, получавшей клопидогрель (17 % относительного снижения риска у пациентов, получавших консервативное лечение, 29 % - у пациентов после ЧЛКА (чрескожной люминальной коронарной ангиопластики) со стентированием или без него, и 10 % - после шунтирования коронарных артерий. Новые сердечно-сосудистые события удалось предупредить со следующим снижением относительного риска (RRR): 22 % (CI: 8,6-33,4), 32 % (CI: 12,8-46,4), 4 % (CI: -26,9-26,7), 6 % (CI: -33,5-34,3) и 14 % (CI: -31,6-44,2) за интервалы 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месяцев соответственно. Таким образом, через 3 месяца лечения, преимущество, наблюдавшееся в группе клопидогреля + ацетилсалициловая кислота, более не увеличивалось, тогда как риск кровотечения сохранялся (см. *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

Применение клопидогреля в исследовании CURE сопровождалось снижением потребности в тромболитической терапии (снижение относительного риска, RRR = 43,3 %; CI: 24,3-57,5 %) и в ингибиторах GPIIb/IIIa (RRR = 18,2 %; CI: 6,5-28,3 %).

Число пациентов с обобщенными сердечно-сосудистыми событиями (сердечно-

сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инфаркт мозга или рефрактерная ишемия) составляло 1035 (16,5 %) в группе клопидогреля и 1187 (18,8 %) в группе плацебо, со снижением относительного риска в группе клопидогреля 14 % (95% CI: 6–21 %, $p = 0,0005$). Это преимущество в основном объясняется статистически достоверным снижением частоты инфаркта миокарда [287 (4,6 %) в группе клопидогреля и 363 (5,8 %) в группе плацебо]. Влияния на частоту повторной госпитализации по поводу нестабильной стенокардии не отмечалось.

Результаты, полученные при лечении различных групп пациентов (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q, низкий и высокий уровень риска, сахарный диабет, необходимость в реваскуляризации, возраст, пол и т. д.) согласуются с результатами первичных анализов. В частности, при post-hoc анализе 2172 пациентов (17 % общей леченой популяции исследования CURE), подвергшихся установке стента (Stent-CURE), результаты показали, что клопидогрель по сравнению с плацебо ясно продемонстрировал существенное снижение относительного риска на 26,2 % в пользу клопидогреля по первичной конечной точке (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда, инфаркт мозга), а также существенное снижение относительного риска на 23,9 % в отношении второй первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда, инфаркт мозга или рефрактерная ишемия). Более того, профиль безопасности клопидогреля в этой подгруппе пациентов не вызвал особых причин для опасения. Таким образом, результаты в этой подгруппе находятся в соответствии с общими результатами исследования.

Успехи при лечении клопидогреем не зависели от других краткосрочных или длительных курсов сердечно-сосудистого лечения (таких, как низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин, антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, средства, снижающие уровень липидов крови, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ). Эффективность клопидогреля не зависела от дозы ацетилсалициловой кислоты (75–325 мг один раз в сутки).

Безопасность и эффективность клопидогреля у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST была изучена в двух рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях, CLARITY и COMMIT.

Исследование CLARITY охватывало 3491 пациента, включенных в наблюдение в течение 12 часов после развития ИМ с подъемом сегмента ST, с предполагавшейся тромболитической терапией. Пациенты получали клопидогрель (нагрузочная доза 300 мг, впоследствии 75 мг/сутки, $n = 1752$), или плацебо ($n = 1739$), оба препарата – в комбинации с АСК (150–325 мг в качестве нагрузочной дозы, впоследствии 75–162 мг в сутки), фибринолитический препарат и, при необходимости, гепарин. Пациентов наблюдали в течение 30 дней. Первичной конечной точкой являлось наличие окклюзии инфаркт-связанной артерии на ангиограмме перед выпиской, или смерть или повторный ИМ, произошедшие до выполнения ангиографии коронарных сосудов (30 день исследования). Для пациентов, не проходивших ангиографии, первичной конечной точкой явилась смерть или повторный ИМ до 8-х суток или до выписки из стационара. Среди пациентов было 19,7 % женщин и 29,2 % пациентов в возрасте 65 лет и старше. В общей сложности 99,7 % пациентов получали фибринолитики (фибринспецифические - 68,7 %; фибриннеспецифические - 31,1 %), 89,5 % - гепарин, 78,7 % - бета-блокаторы, 54,7 % - ингибиторы АПФ и 63 % - статины.

15,0 % пациентов из группы клопидогреля и 21,7 % из группы плацебо достигли первичной конечной точки, что представляет абсолютное снижение на 6,7 %, и разницу снижения в 36 % в пользу клопидогреля (95% CI, 24-47 %; $p < 0,001$), в основном связанную с уменьшением процента окклюзии инфаркт-связанной артерии. Это преимущество оставалось постоянным во всех, предварительно определенных по возрасту и полу, локализации инфаркта и типу использованного фибринолитика или

гепарина подгруппах пациентов.

Факторный дизайн типа 2x2 исследования COMMIT включал 45852 пациентов в течение 24 часов после появления симптомов, указывающих на ИМ, в том числе аномалии ЭКГ (подъем сегмента ST, снижение сегмента ST или блокада левой ножки пучка Гиса). Пациенты получали клопидогрель (75 мг/сутки, n = 22961) или плацебо (n = 22891), в комбинации с АСК (162 мг/сутки), в течение 28 дней или до выписки. Первичными конечными точками являлись смерть по любой причине, первый повторный инфаркт, инфаркт мозга или смерть. В состав пациентов входило 27,8 % женщин, 58,4 % пациентов в возрасте ≥ 60 лет (26 % ≥ 70 лет) и 54,5 % пациентов, получавших фибринолитики.

Клопидогрель достоверно снижал относительный риск смерти по любой причине на 7 % ($p = 0,029$), а относительный риск комбинации повторный инфаркт, инфаркт мозга или смерть – на 9 % ($p = 0,002$), что представляет собой абсолютное снижение на 0,5 % и 0,9 % соответственно. Это преимущество оставалось постоянным во всех группах возраста и пола пациентов, и не зависело от применения фибринолитиков, и наблюдалось уже через 24 часа после начала применения препарата.

Дезэскалационная терапия ингибиторами P2Y₁₂ при остром коронарном синдроме (ОКС)

Переход от более сильного ингибитора рецепторов P2Y₁₂ к клопидогрелю в сочетании с аспирином после острой фазы ОКС оценивался в двух рандомизированных исследованиях, спонсируемых исследователем (ISS) – TOPIC и TROPICAL-ACS – с данными клинического исхода.

Улучшение клинических показателей, которое дают более сильные ингибиторы P2Y₁₂, тикагрелор и прасугрел, в их основных исследованиях связано со значительным уменьшением повторных ишемических событий (включая острый и подострый тромбоз стента, инфаркт миокарда и неотложную реваскуляризацию). Хотя улучшение показателей при ишемии было постоянным в течение первого года, большее снижение рецидивов ишемии после ОКС наблюдалось в первые дни после начала лечения. Напротив, последующие анализы продемонстрировали статистически значимое увеличение риска кровотечения при применении более сильных ингибиторов P2Y₁₂, происходящее преимущественно после первого месяца лечения после ОКС во время терапии поддерживающей дозой антиагреганта. TOPIC и TROPICAL-ACS были спланированы с целью снижения эпизодов кровотечения при сохранении эффективности.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

В рандомизированное открытое исследование были включены пациенты с ОКС, которым требовалось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациенты, получавшие АСК и более сильный ингибитор P2Y₁₂ и без нежелательных явлений в течение одного месяца, были переведены на АСК и клопидогрель в фиксированной дозе (деэскалация двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ)) или продолжали прием лекарственного препарата по прежней схеме (неизмененная ДАТТ).

В общей сложности были проанализированы данные 645 из 646 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) или без подъема сегмента ST (NSTEMI), или с нестабильной стенокардией (деэскалация ДАТТ (n = 322); неизмененная ДАТТ (n = 323). 316 пациентов (98,1 %) в группе деэскалации ДАТТ и 318 пациентов (98,5 %) в группе неизмененной ДАТТ находились под наблюдением в течение одного года. Медиана последующего наблюдения для обеих групп составила 359 дней. Характеристики исследуемой когорты были схожими в 2 группах.

Первичная композитная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт мозга,

неотложная реваскуляризация и кровотечение по BARC (Академический исследовательский консорциум по кровотечениям) ≥ 2 через 1 год после ОКС, достигнута у 43 пациентов (13,4 %) в группе деэскалации ДАТТ и у 85 пациентов (26,3 %) в группе неизменённой ДАТТ ($p < 0,01$). Эта статистически значимая разница была в основном обусловлена меньшим количеством эпизодов кровотечения, при этом не было отмечено достоверной разницы по ишемии ($p = 0,36$), в то время как частота кровотечений по BARC ≥ 2 достоверно меньше в группе деэскалации ДАТТ (4,0 %) по сравнению с 14,9 % в группе неизменённой ДАТТ ($p < 0,01$). Эпизоды всех BARC кровотечений произошли у 30 пациентов (9,3 %) в группе деэскалации ДАТТ и у 76 пациентов (23,5 %) в группе неизменённой ДАТТ ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

В рандомизированное открытое исследование были включены 2610 пациентов с биомаркер-позитивным ОКС, после успешного ЧКВ. Пациенты были рандомизированы в группу прасугрела 5 или 10 мг/сутки (дни 0-14) ($n = 1306$), либо в группу прасугрела 5 или 10 мг/сутки (дни 0-7), а затем деэскалированы до клопидогреля 75 мг/сутки (дни 8-14) ($n = 1304$) в сочетании с АСК (< 100 мг/сутки). На 14-й день было проведено тестирование функции тромбоцитов (PFT). Пациенты, получавшие только прасугрел, продолжали прием прасугрела в течение 11,5 месяцев.

Пациентам группы деэскалационной терапии было выполнено тестирование на высокую реактивность тромбоцитов (HPR). При HPR ≥ 46 единиц, пациенты были переведены на прасугрел в дозе 5 или 10 мг/сутки в течение 11,5 месяцев; при HPR < 46 единиц, пациенты продолжили прием клопидогреля в дозе 75 мг/сутки в течение 11,5 месяцев. Следовательно, в группе деэскалационной терапии пациенты принимали либо прасугрел (40 %), либо клопидогрель (60 %). Все пациенты продолжили прием АСК и наблюдались в течение одного года.

Первичная конечная точка (совокупная частота смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, инфаркта мозга и кровотечения по BARC ≥ 2 через 12 месяцев) была достигнута, демонстрируя не меньшую эффективность. У 95 пациентов (7 %) в группе деэскалационной терапии и у 118 пациентов (9 %) в контрольной группе (p non-inferiority = 0,0004) наблюдалось событие. Деэскалационная терапия не привела ни к увеличению совокупного риска развития ишемических событий (2,5 % в группе деэскалационной терапии по сравнению с 3,2 % в контрольной группе; p non-inferiority = 0,0115), ни к ключевой вторичной конечной точке - кровотечение по BARC ≥ 2 (5 % в группе деэскалационной терапии по сравнению с 6 % в контрольной группе ($p = 0,23$)). Совокупная частота всех эпизодов кровотечений (по BARC от 1 до 5) составила 9 % (114 случаев) в группе деэскалационной терапии по сравнению с 11 % (137 случаев) в контрольной группе ($p = 0,14$).

Двойная антитромбоцитарная терапия при малом инфаркте мозга (острый период) или ТИА от умеренного до высокого риска

ДАТТ с комбинацией клопидогреля и АСК в качестве лечения для профилактики инсульта после малого инфаркта мозга (острый период) или ТИА от умеренного до высокого риска оценивалась в двух рандомизированных исследованиях, спонсируемых исследователем – CHANCE и POINT – с данными о клинической безопасности и эффективности.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Это рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование включало 5170 пациентов из Китая с острой ТИА

(показатель ABCD2 ≥ 4) или малым инфарктом мозга (острый период) (NIHSS ≤ 3). Пациенты обеих групп получали АСК в день 1 открытой терапии (в дозе от 75 до 300 мг по усмотрению лечащего врача). Пациенты, случайным образом распределенные в группу клопидогреля с АСК, получали нагрузочную дозу 300 мг клопидогреля в день 1, затем 75 мг клопидогреля в сутки в дни 2-90 и АСК в дозе 75 мг в сутки в дни 2-21. Пациенты, случайным образом распределенные в группу АСК, получали плацебо с дня 1 по день 90 и АСК в дозе 75 мг в сутки с дня 2 по день 90.

Главным показателем эффективности был любой новый инфаркт мозга (ишемический и геморрагический) в первые 90 дней после острого малого инфаркта мозга (острый период) или ТИА высокого риска. Он случился у 212 пациентов (8,2 %) в группе клопидогреля с АСК по сравнению с 303 пациентами (11,7 %) в группе АСК (отношение рисков [ОР], 0,68; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,57–0,81; $p < 0,001$). Инфаркт мозга произошел у 204 пациентов (7,9 %) в группе клопидогреля с АСК по сравнению с 295 (11,4 %) в группе АСК (ОР 0,67; 95% ДИ, 0,56–0,81; $p < 0,001$). Геморрагический инфаркт мозга произошел у 8 пациентов в каждой из двух групп исследования (0,3 % в каждой группе). Кровоизлияние умеренной или тяжелой степени произошло у семи пациентов (0,3 %) в группе клопидогреля с АСК и у восьми (0,3 %) в группе АСК ($p = 0,73$). Частота любого кровотечения составила 2,3 % в группе клопидогреля с АСК по сравнению с 1,6 % в группе АСК (ОР 1,41; 95% ДИ, от 0,95 до 2,10; $p = 0,09$).

POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)

Это рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование включало 4881 пациента из разных стран с острой ТИА (показатель ABCD2 ≥ 4) или малым инфарктом мозга (NIHSS ≤ 3). Все пациенты в обеих группах получали немаскированную АСК с дня 1 по день 90 (50-325 мг в зависимости от решения лечащего врача). Пациенты, случайным образом распределенные в группу клопидогреля, получали нагрузочную дозу 600 мг клопидогреля в день 1, затем 75 мг клопидогреля в дни 2-90. Пациенты, случайным образом отнесенные к группе плацебо, получали плацебо в дни 1-90.

Первичный показатель эффективности представлял собой совокупность основных ишемических событий (инфаркт мозга, ИМ или смерть от ишемического сосудистого осложнения) на день 90. Они произошли у 121 пациента (5,0 %), получавшего клопидогрель и АСК, по сравнению со 160 пациентами (6,5 %), получавшими только АСК (ОР 0,75; 95% ДИ, от 0,59 до 0,95; $p = 0,02$). Вторичный исход (инфаркт мозга) произошел у 112 пациентов (4,6 %), получавших клопидогрель и АСК, по сравнению со 155 пациентами (6,3 %), получавшими только АСК (ОР 0,72; 95% ДИ, 0,56–0,92; $p = 0,01$). Первичный исход по безопасности, обширное кровоизлияние, произошел у 23 из 2432 пациентов (0,9 %), получавших клопидогрель и АСК, и у 10 из 2449 пациентов (0,4 %), получавших только АСК (ОР 2,32; 95% ДИ, от 1,10 до 4,87; $p = 0,02$). Незначительное кровоизлияние возникло у 40 пациентов (1,6 %), получавших клопидогрель и АСК, и у 13 (0,5 %), получавших только АСК (ОР 3,12; 95% ДИ 1,67–5,83; $p = 0,001$).

Анализ временной динамики CHANCE и POINT

Не было увеличения эффективности продлённой дольше 21 дня ДАТТ. Для анализа влияния краткосрочного курса ДАТТ было проведено распределение во времени основных ишемических событий и больших кровоизлияний в зависимости от назначенного лечения.

Таблица 1 - Распределение во времени основных ишемических событий и больших кровоизлияний по назначенному лечению в CHANCE и POINT

Число осложнений

Результаты CHANCE и POINT	Назначенное лечение	Всего	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя
Основные	АСК (n = 5035)	458	330	36	21
ишемические	КЛП+АСК (n = 5016)	328	217	30	14
события	Разница	130	113	6	7
Большие	АСК (n = 5,035)	18	4	2	1
кровоизлияния	КЛП+АСК (n = 5016)	30	10	4	2
	Разница	-12	-6	-2	-1

КЛП – клопидогрель

Фибрилляция предсердий

В исследованиях ACTIVE-W и ACTIVE-A – отдельных исследованиях программы ACTIVE – были включены пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП), имевшие, по меньшей мере, один фактор риска развития сосудистых осложнений. Основываясь на критериях включения, врачи включали пациентов в исследование ACTIVE-W, если пациентам могла быть назначена терапия антагонистами витамина К (АВК) (например, варфарином). В исследование ACTIVE-A включали пациентов, которым не могла быть назначена терапия АВК, по причине их нежелания или невозможности получать такое лечение.

Исследование ACTIVE-W показало, что лечение антагонистами витамина К было более эффективным в сочетании с клопидогрелем и АСК.

Исследование ACTIVE-A (n = 7554) было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым и заключалось в сравнении группы клопидогреля в дозе 75 мг/сут с АСК (n = 3772) и группы плацебо с АСК (n = 3782). Рекомендуемая доза АСК составляла 75–100 мг/сут. Пациенты получали лечение до 5 лет.

Пациенты, рандомизированные по программе исследований ACTIVE, имели задокументированные случаи ФП, т. е. либо постоянную ФП или, по меньшей мере, 2 эпизода пароксизмальной ФП в течение последних 6 месяцев, а также имели хотя бы один из перечисленных факторов риска: возраст ≥ 75 лет или возраст 55-74 года в сочетании с сахарным диабетом, требующим лекарственной терапии; задокументированный случай ИМ или задокументированная ишемическая болезнь сердца; лечение от системной гипертензии; имевшийся ранее инфаркт мозга, ТИА или не связанная с ЦНС системная эмболия; дисфункция левого желудочка с фракцией выброса левого желудочка $< 45\%$; задокументированная болезнь периферических сосудов. Средний балл по системе оценки CHADS2 составлял 2,0 (диапазон 0–6).

Основными критериями исключения пациентов из исследования являлись: задокументированная язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в течение предыдущих 6 месяцев, предшествующее внутримозговое кровоизлияние, тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$), необходимость терапии клопидогрелем или пероральными антикоагулянтами, невосприимчивость к любому из двух соединений.

73 % пациентов, включенных в исследование ACTIVE-A, не могли принимать АВК по оценке лечащего врача: не имели возможности соблюдать мониторинг МНО; имели предрасположенность к падениям или травмам головы или специфический риск кровотечения; для 26 % пациентов решения врачей основывались на пациентском нежелании принимать АВК.

Группа пациентов включала 41,8 % женщин. Средний возраст составил 71 год, 41,6 %

пациентов были 75 лет и старше. В общей сумме 23,0 % пациентов получали антиаритмические средства, 52,1 % - бета-блокаторы, 54,6 % - ингибиторы АПФ и 25,4 % - статины.

Число пациентов, у которых проявился первичный оцениваемый в ходе исследования исход (инфаркт мозга, инфаркт миокарда, не связанная с ЦНС системная эмболия или смерть по сосудистым причинам) составило 832 (22,1 %) в группе лечения клопидогрелем с АСК и 924 (24,4 %) в группе плацебо с АСК (снижение относительного риска 11,1 % (95% CI: 2,4-19,1 %; $p = 0,013$) и в первую очередь было связано со значительным уменьшением частоты инфарктов мозга).

Инфаркты мозга наблюдались у 296 (7,8 %) пациентов, получавших клопидогрель с АСК, и у 408 (10,8 %) пациентов, получавших плацебо с АСК (снижение относительного риска 28,4 % (95% CI: 16,8-38,3 %; $p = 0,00001$).

Педиатрические пациенты

В рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах (CLARINET) 906 педиатрических пациентов (новорожденных и младенцев грудного возраста) с врожденным пороком сердца синего типа с наложенным системно-легочным анастомозом получали клопидогрель в дозе 0,2 мг/кг ($n = 467$) или плацебо ($n = 439$) на фоне сопутствующей стандартной терапии до проведения второго этапа операции. Среднее время между паллиативным шунтированием и началом приема исследуемого лекарственного средства составляло 20 дней. Около 88 % пациентов получали сопутствующую терапию АСК (дозы в диапазоне от 1 до 23 мг/кг/сут). Между группами отсутствовало различие по основному составному оцениваемому показателю – сумме случаев летальных исходов, тромбоза шунта или вмешательств по сердечным показаниям до достижения 120-дневного возраста после перенесенного осложнения тромботической природы (89 [19,1 %] для группы клопидогреля и 90 [20,5 %] для группы плацебо) (см. раздел *Режим дозирования и способ применения*). Наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией в обеих группах было кровоизлияние; однако значимая разница между группами по частоте кровоизлияний отсутствовала. В ходе длительного последующего мониторинга безопасности 26 пациентов в возрасте одного года с наложенным шунтом получали клопидогрель до достижения 18-месячного возраста. Никаких новых рисков с точки зрения безопасности в ходе данного мониторинга выявлено не было.

Исследования CLARINET и PICOLO проводили с использованием восстановленного раствора клопидогреля. В исследовании относительной биодоступности у взрослых восстановленный раствор клопидогреля показал аналогичную степень и немного более высокую скорость всасывания основного циркулирующего (неактивного) метаболита по сравнению с зарегистрированными таблетками.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного и повторного перорального приема доз в 75 мг в сутки клопидогрель быстро всасывается. Средние максимальные плазменные концентрации неизмененного клопидогреля (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после одной 75 мг оральной дозы) отмечались примерно через 45 минут после приема препарата.

На основании выделяемых с мочой метаболитов клопидогреля всасывание составляет, по крайней мере, 50 %.

Распределение

Клопидогрель и его основной (неактивный) циркулирующий метаболит обратимо связываются с белками человеческой плазмы *in vitro* (98 и 94 %, соответственно). Данная связь остается ненасыщаемой *in vitro* в широких пределах концентраций.

Метаболизм

Клопидогрель подвергается интенсивному метаболизму в печени. *In vitro* и *in vivo*

клопидогрель метаболизируется двумя основными путями: один опосредован эстеразами и приводит к гидролизу до неактивного производного карбоновой кислоты (85 % метаболитов, находящихся в кровотоке), другой (15 % метаболитов) опосредован многочисленными цитохромами P450. Сначала клопидогрель метаболизируется до промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогрель. Последующий метаболизм промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля приводит к образованию активного метаболита, тиолового производного клопидогреля. Активный метаболит образуется в основном при участии CYP2C19 и при участии ряда других CYP ферментов, в том числе CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиоловый метаболит, который был изолирован *in vitro*, быстро и необратимо вступает в связь с рецепторами тромбоцитов, подавляя тем самым агрегацию тромбоцитов.

C_{max} активного метаболита в два раза выше после однократного приема нагрузочной дозы клопидогреля в 300 мг, чем после четырех дней приема поддерживающей дозы в 75 мг. C_{max} наблюдается в период 30-60 минут после приема препарата.

Элиминация

После приема пероральной дозы радиоактивного препарата (¹⁴C-меченого клопидогреля), у людей около 50 % препарата выделяется с мочой и приблизительно 46 % с калом в течение 120 часов после введения. После одной 75 мг пероральной дозы период полувыведения клопидогреля составляет 6 часов. Время полувыведения главного циркулирующего (неактивного) метаболита составляет 8 часов после разового и повторного приемов.

Фармакогенетика

CYP2C19 участвует в образовании активного метаболита и промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогреля, как было определено в тесте агрегации тромбоцитов *ex vivo*, изменяются в зависимости от генотипа 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 монголоидной (99 %) расы. 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 китайцев – 14 %.

В перекрестном исследовании на 40 здоровых субъектах, включавших по 10 субъектов в четырех группах по типу метаболизма цитохрома CYP2C19 (сверхбыстрый, повышенный, промежуточный и низкий), проводилась оценка фармакокинетического и антитромбоцитарного ответа с использованием нагрузочной дозы 300 мг с последующим приемом 75 мг/сут и дозы 600 мг с последующим приемом 150 мг/сут в течение 5 дней в обоих случаях (стационарная фаза). У субъектов со сверхбыстрым, повышенным и промежуточным метаболизмом не наблюдалось значимых различий в уровне активного метаболита и средней величине ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ). У субъектов с низким метаболизмом уровень активного метаболита был снижен на 63-71 % по сравнению с субъектами с повышенным метаболизмом. У субъектов с низким метаболизмом после применения режима дозирования 300 мг / 75 мг антиагрегантные ответы были снижены: средние значения ИАТ (5 мкМ АДФ) составляли 24 % (24 часа) и 37 % (5 день) по сравнению со значениями 39 % (24 часа) и 58 % (5 день) у субъектов с повышенным метаболизмом и 37 % (24 часа) и 60 % (5 день) – у субъектов с промежуточным метаболизмом. У

субъектов с низким метаболизмом, получавших режим дозирования 600 мг / 150 мг, уровень активного метаболита был выше, чем у субъектов, получавших 300 мг / 75 мг. Кроме того, ИАТ составляло 32 % (24 часа) и 61 % (5 день), что превосходило аналогичные показатели у субъектов с низким метаболизмом, получавших режим дозирования 300 мг / 75 мг, и было схоже со значениями в других группах метаболизма цитохрома CYP2C19, получавших 300 мг / 75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогреля для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен.

Согласно полученным результатам, в ходе мета-анализа, включавшего 6 исследований на 335 субъектах, получавших клопидогрель и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, было показано, что уровень активного метаболита снижался на 28 % у субъектов с промежуточным метаболизмом и на 72 % - у субъектов с низким метаболизмом, тогда как ИАТ (с помощью 5 мкМ АДФ) по сравнению с субъектами с повышенным метаболизмом уменьшалось на 5,9 % и 21 % соответственно.

Влияние генотипа по цитохрому CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, которые проходили терапию клопидогрелем в проспективных, рандомизированных, контролируемых исследованиях не оценивалось. Однако был проведен ряд ретроспективных анализов с целью оценки этих эффектов у пациентов, получавших клопидогрель, для которых известны генотипические сведения: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) и ACTIVE-A (n = 601), а также ряд опубликованных когортных исследований.

В исследовании TRITON-TIMI 38 и в 3 когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) в комбинированной группе пациентов с промежуточным либо низким метаболизмом наблюдалась более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений (летальный исход, инфаркт миокарда и инфаркт мозга) или тромбоз стента, по сравнению с группой повышенного метаболизма.

В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon) у пациентов с низким метаболизмом наблюдалась повышенная частота сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами с повышенным метаболизмом.

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

Ни одно из этих исследований не имело надлежащего размера для того, чтобы обнаружить различия в исходах для пациентов с низким метаболизмом.

Особые популяции

Фармакокинетика активного метаболита в этих особых популяциях неизвестна.

Нарушение функции почек

После приема повторных доз клопидогреля по 75 мг в сутки у субъектов с тяжёлым заболеванием почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было слабее (25 %), чем наблюдавшееся у здоровых субъектов, однако, удлинение времени кровотечения было аналогичным, наблюдавшемуся у здоровых субъектов, получавших 75 мг клопидогреля в день. К тому же клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

Нарушение функции печени

После повторного приёма клопидогреля в дозе 75 мг в день в течение 10 дней у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было аналогичным ингибированию, наблюдавшемуся у здоровых субъектов. Среднее удлинение времени кровотечения в обеих группах было аналогичным.

Раса

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточный и низкий метаболизм с участием CYP2C19 различается в зависимости от расы или этнической принадлежности (см. раздел *Фармакогенетика*). В литературе имеются ограниченные данные относительно лиц монголоидной расы, что не позволяет оценить клиническое влияние генотипа изоферментов CYP на клинические исходы.

Педиатрические пациенты

В исследовании с повышением дозы у 86 новорожденных и младенцев в возрасте до 24 месяцев с риском тромбоза (PICOLO) клопидогрель оценивался в последовательно возрастающих дозах 0,01 мг/кг, 0,1 мг/кг и 0,2 мг/кг у новорожденных и младенцев грудного возраста и в дозе 0,15 мг/кг у новорожденных. Доза 0,2 мг/кг позволяла достичь среднего ингибирования 49,3 % (агрегация тромбоцитов, индуцируемая 5 мкМ АДФ), что было сопоставимо со значениями, наблюдаемыми у взрослых, принимающих Плавикс в дозе 75 мг/сут.

5.3. Данные доклинической безопасности

В ходе доклинических исследований на крысах и павианах наиболее часто наблюдаемыми эффектами были изменения печени. Они имели место при дозах, не менее чем в 25 раз превышавших экспозицию у людей, получавших клиническую дозу 75 мг/день, и являлись следствием воздействия на метаболические ферменты печени. У людей, получавших клопидогрель в терапевтической дозе, влияния на метаболизирующие ферменты печени не наблюдалось.

У крыс и павианов отмечалась также плохая переносимость клопидогреля со стороны желудка (гастрит, эрозия желудка и/или рвота) при очень высоких дозах.

Не выявлено канцерогенного эффекта при введении клопидогреля мышам в течение 78 недель и крысам в течение 104 недель в дозах до 77 мг/кг веса в день (соответствуют, как минимум, 25-кратным терапевтическим дозам, применяемым в клинической практике).

Клопидогрель проходил исследования на генотоксичность *in vitro* и *in vivo* и не проявил признаков генотоксичности.

Клопидогрель не влиял на фертильность крыс обоих полов и не обладал тератогенным действием на крыс и кроликов. При введении его самкам крыс в период лактации, клопидогрель вызывал небольшую задержку в развитии потомства. Специальные фармакокинетические эксперименты, проведенные с меченым радиоактивным изотопом клопидогреля, показали, что исходное соединение и его метаболиты выделяются в грудное молоко. Следовательно, нельзя исключить наличие прямого (небольшая токсичность) и непрямого воздействия (ухудшение вкусовых качеств молока).

6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (E460), маннитол (E421), макрогол 6000 (E1521), низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (E463), гидрогенизированное касторовое масло, порошок для покрывающей суспензии типа Opadry 32K14834 (лактоза, гипромеллоза (E464), титана диоксид (E171), триацетин (E1518), железа оксид красный (E172)), воск Карнауба.

6.2. Несовместимость

6.3. Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки



3595 - 2019

По 14 таблеток в алюминиевом блистере. По 1 блистеру в картонной коробке вместе с инструкцией по применению.

По 30 таблеток в ПВХ / ПВДХ-алюминиевом блистере. По 1 или 3 блистера в картонной коробке вместе с инструкцией по применению.

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

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. Производитель:

Санофи Винтроп Индустрия, Франция (Sanofi Winthrop Industrie, France)

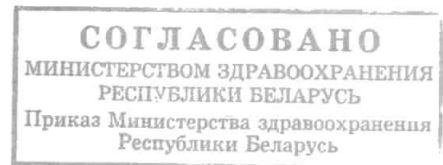
Адрес производителя:

1 Rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon blanc Cedex

ФРАНЦИЯ



7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза.

Претензии потребителей направлять по адресу:

в Республике Беларусь:

ООО «Свикс Биофарма», 220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/40, Республика Беларусь,

belarus.info@swixxbiopharma.com

тел.: +375 (17) 329-0770

в Республике Узбекистан

ООО «SWIXX BIOPHARMA»

Узбекистан, г. Ташкент, 100015,

ул. Ойбек 24, Офисный Блок 3Д,

Тел.: +998 78 150-04-80

uzbekistan.info@swixxbiopharma.com