

## **Склад**

*діюча речовина:* клопідогрель;

1 таблетка містить клопідогрелю бісульфату 97,86 мг, що еквівалентно клопідогрелю 75 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, гліцерол дибегенат, тальк;

оболонка: Opadry II 85G34669 рожевий (спирт полівініловий, тальк, макрогол 3350, лецитин, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172)).

## **Лікарська форма**

*Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.*

*Основні фізико-хімічні властивості:* рожеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «I» з одного боку.

## **Фармакотерапевтична група**

Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину.

Код АТХ B01A C04.

## **Фармакодинаміка**

*Механізм дії.* Клопідогрель відноситься до проліків, один з метаболітів якого є інгібітором агрегації тромбоцитів. Клопідогрель метаболізується ферментами CYP450 з утворенням активного метаболіту, який пригнічує агрегацію тромбоцитів. Активний метаболіт клопідогрелю селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його тромбоцитарним рецептором P2Y<sub>12</sub> і наступну опосередковану АДФ активацію комплексу глікопротеїну GPIIb/IIIa, пригнічуючи таким чином агрегацію тромбоцитів. Внаслідок необоротного зв'язування вплив виявляється на тромбоцити на всю тривалість їхнього існування (приблизно 7–10 днів), а відновлення нормальної функції тромбоцитів відповідає швидкості їхнього оновлення. Агрегація тромбоцитів, спричинена іншими агоністами, ніж АДФ, також пригнічується шляхом блокади ампліфікації активації тромбоцитів шляхом вивільнення АДФ.

Оскільки активний метаболіт утворюється з участю ферментів CYP450, серед яких є поліморфні або ті, що інгібуються іншими препаратами, не у всіх пацієнтів

може бути досягнуто адекватне пригнічення агрегації тромбоцитів.

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

Відомо, що клопідогрель істотно знижує частоту нових ішемічних явищ (загальна кінцева точка для інфаркту міокарда, ішемічного інсульту і летального наслідку від судинного захворювання) порівняно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК); ефективність клопідогрелю не залежить від застосування комбінованої терапії (наприклад, гепарину, антагоністів GPIIb/IIIa рецепторів тромбоцитів, фібринолітиків, гіполіпідемічних засобів, бета-блокаторів, інгібіторів АПФ), дози АСК (75–325 мг 1 раз на добу), а також від віку і статі.

## **Фармакокінетика**

*Всмоктування.* Після перорального прийому разової та багаторазових кратних доз 75 мг/добу клопідогрель швидко всмоктується. Середні пікові концентрації у плазмі незміненого клопідогрелю (близько 2,2–2,5 нг/мл після однократної дози 75 мг перорально) досягалися приблизно через 45 хвилин після прийому дози. Абсорбція становить не менше 50 % за даними екскреції метаболітів клопідогрелю із сечею.

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

*Метаболізм.* Клопідогрель екстенсивно метаболізується у печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається з участю естераз та призводить до гідролізу з утворенням неактивної похідної карбонової кислоти (яка становить 85 % від усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі крові), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому Р450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолова похідна клопідогрелю – активний метаболіт. Цей активний метаболіт утворюється переважно за допомогою ферменту CYP2C19, з участю кількох інших ферментів системи CYP – CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолова похідна), який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з

рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Стах активного метаболіту в два рази вище після прийому одноразової навантажувальної дози 300 мг, ніж даний показник після 4 днів прийому 75 мг підтримуючої дози.

Стах досягається приблизно протягом 30 до 60 хвилин після прийому.

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

*Фармакогенетика.* CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіту, так і проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю та антитромбоцитарні ефекти, за даними вимірювання агрегації тромбоцитів *ex vivo*, відрізняються залежно від генотипу CYP2C19.

Алель CYP2C19\*1 відповідає повністю функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19\*2 та CYP2C19\*3 відповідають нефункціонуючому метаболізму. Алелі CYP2C19\*2 та CYP2C19\*3 є відповідальними за більшість алелей, що ослаблюють функцію, у пацієнтів європеїдної (85 %) та монголоїдної (99 %) рас зі зниженим метаболізмом. Інші алелі, асоційовані з відсутнім або ослабленим метаболізмом, зустрічаються значно рідше. До них належать CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 та \*8. Пацієнт зі зниженим метаболізмом має два нефункціональних алелі, як зазначено вище. Згідно з опублікованими даними генотипи CYP2C19, які відповідають зниженому метаболізму, присутні у 2 % пацієнтів європеїдної раси, 4 % пацієнтів негроїдної раси та 14 % пацієнтів монголоїдної раси. Зараз існують тести, які дозволяють визначити генотип CYP2C19.

Відповідно до даних щодо застосування клопідогрелю в дозі 300 мг із подальшим прийомом дози 75 мг/добу, а також дози 600 мг із подальшим прийомом дози 150 мг/добу протягом 5 днів (до досягнення стабільного стану) у пацієнтів із різними типами метаболізму CYP2C19 (надшвидким, інтенсивним, проміжним та зниженим) не виявлено суттєвих відмінностей у показниках концентрації активного метаболіту у крові та середніх показниках пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ) між особами з надшвидким, інтенсивним та проміжним метаболізмом. В осіб зі зниженим метаболізмом концентрація активного метаболіту у крові зменшилася на 63–71 % порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом. Після застосування режиму дозування 300 мг/75 мг антитромбоцитарні ефекти в осіб зі зниженим метаболізмом були менш вираженими, при цьому середній показник ПАТ (5 мкМ АДФ) становив 24 % (24

години) і 37 % (день 5), порівняно з ПАТ 39 % (24 години) і 58 % (день 5) в осіб з інтенсивним метаболізмом та 37% (24 години) і 60 % (день 5) в осіб із проміжним метаболізмом. Коли особам зі зниженим метаболізмом застосовували режим дозування 600 мг/150 мг, концентрація активного метаболіту у крові була вищою, ніж при застосуванні режиму дозування 300 мг/75 мг. Крім того, показники ПАТ становили 32 % (24 години) і 61 % (день 5), що були вищими, ніж в осіб зі зниженим метаболізмом, які отримували дози 300 мг/75 мг, та подібними до показників, отриманих в інших групах, виділених залежно від типу метаболізму CYP2C19, при застосуванні режиму дозування 300 мг/75 мг. За результатами доступних даних належний режим дозування для цієї групи пацієнтів не був визначений.

Аналогічно до результатів, наведених вище, є додаткові дані, що концентрація активного метаболіту у крові зменшувалася на 28 % в осіб з проміжним метаболізмом і на 72 % в осіб зі зниженим метаболізмом; інгібування агрегації тромбоцитів (5 мкМ АДФ) також зменшувалося, при цьому різниця у показниках ПАТ становила 5,9 % та 21,4 % відповідно порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом.

Є дані, що при застосуванні клопідогрелю в осіб із проміжним та зниженим метаболізмом показники частоти виникнення серцево-судинних подій (летальний наслідок, інфаркт міокарда та інсульт) або тромбозу стентів були значно вищі, ніж в осіб з інтенсивним метаболізмом. За іншими даними, частота виникнення серцево-судинних подій достовірно не відрізнялася залежно від особливостей метаболізму.

Тому можна зробити висновок, що жоден із відомих аналізів не включав достатньої кількості пацієнтів для того, щоб можна було виявити різницю у клінічних результатах у пацієнтів зі зниженим метаболізмом.

Особливі категорії пацієнтів. Фармакокінетику активного метаболіту клопідогрелю не досліджували у нижчезазначених особливих категорій пацієнтів.

*Ниркова недостатність.* Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелю на добу пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5–15 мл/хв) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %) порівняно з таким же ефектом у здорових добровольців, а час кровотечі був подовжений майже так само, як і у здорових добровольців, які отримували 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість була хорошою в усіх пацієнтів.

*Печінкова недостатність.* Після регулярного прийому 75 мг клопідогрелю на добу впродовж 10 днів пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю

інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було таким самим, як і у здорових добровольців. Середнє подовження часу кровотечі також було однаковим в обох групах.

*Расова приналежність.* Поширеність алелей CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється залежно від расової/етнічної приналежності (див. розділ «Фармакогенетика»). Існують обмежені дані стосовно пацієнтів монголоїдної раси, які дають змогу оцінити клінічне значення генотипування цього CYP з точки зору клінічних результатів.

*Доклінічні дані з безпеки.* Побічними ефектами, що найчастіше спостерігалися під час доклінічних досліджень на щурах та мавпах-бабуїнах, були зміни з боку печінки. Вони з'являлися при введенні доз, що майже у 25 разів перевищували терапевтичну дозу 75 мг клопідогрелю на добу, і були наслідком дії препарату на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі. При застосуванні у людини терапевтичних доз клопідогрелю жодного впливу на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі, не спостерігалось.

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

При введенні клопідогрелю мишам упродовж 78 тижнів та щурам впродовж 104 тижнів у дозах до 77 мг/кг на добу (що майже у 25 разів перевищували терапевтичну дозу 75 мг/добу клопідогрелю у людини) не отримано жодних доказів канцерогенної дії препарату.

Було проведено цілий ряд досліджень генотоксичності клопідогрелю в умовах *in vitro* та *in vivo*, однак вони не виявили жодної генотоксичної дії лікарського засобу.

Клопідогрель не впливав на репродуктивну функцію самців та самиць щурів, а також не чинив тератогенної дії ні у щурів, ні у кролів. При введенні самицям щурів у період лактації клопідогрель призводив до незначної затримки розвитку потомства. Спеціальні фармакокінетичні дослідження з радіоактивно міченим клопідогрелем довели, що початкова речовина та її метаболіти проникають у грудне молоко. Отже, не можна виключати як безпосереднього впливу препарату на потомство (незначна токсична дія), так і опосередкованого впливу (внаслідок погіршення смакових якостей молока).

## **Показання**

Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування – через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування – через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій та атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- у пацієнтів із гострим коронарним синдромом:
  - без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
  - із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (у пацієнтів, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія).

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту.

Для отримання додаткової інформації див. розділ «Фармакодинаміка».

## **Протипоказання**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад у разі пептичної виразки або внутрішньочерепного крововиливу).

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Взаємодія з посиленою противірусною терапією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Зниження впливу активного метаболіту клопідогрелю та зниження інгібування тромбоцитів було продемонстровано у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію (АРТ), посилену ритонавіром або кобіцистатом. Незважаючи на те, що клінічна значущість цих результатів є невизначеною, існують спонтанні повідомлення про

ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували посилену АРТ та перенесли повторні оклюзійні явища після деобструкції або тромботичні явища під час навантажувального лікування клопідогрелем. При одночасному застосуванні з

ритонавіром експозиція клопідогрелю та середнє інгібування тромбоцитів можуть знижуватися. Тому не слід одночасно застосовувати клопідогрель з посиленою АРТ.

Лікарські засоби, застосування яких супроводжується підвищенням ризику кровотеч. Через потенційний адитивний ефект існує підвищений ризик геморагічних ускладнень, тому одночасне застосування таких лікарських засобів з клопідогрелем вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування Клопідогрел-Тева з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг/добу не змінює фармакокінетичний профіль S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) у пацієнтів, які впродовж тривалого часу отримують лікування варфарином, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які одночасно застосовують інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторної дії клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК 2 рази на добу протягом одного дня не спричиняло значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та АСК з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих лікарських засобів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, є досвід сумісного застосування клопідогрелю і АСК до 1 року (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

Тромболітичні засоби. Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та

гепаринів оцінювалась у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда: частота розвитку клінічно значущих кровотеч була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину в поєднанні з АСК (див. розділ «Побічні реакції»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). У ході клінічного дослідження, проведеного з участю здорових добровольців, одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗЗ дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗЗ. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗЗ, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик кровотеч, тому необхідно дотримуватися обережності при їх одночасному застосуванні з клопідогрелем.

Одночасне застосування інших лікарських засобів. Оскільки клопідогрель перетворюється в активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

До помірних або потужних інгібіторів CYP2C19 належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін та хлорамфенікол, ефавіренз.

Інгібітори протонної помпи (ІПП). Омепразол у дозі 80 мг 1 раз на добу при супутньому застосуванні з клопідогрелем (як при одночасному прийомі, так і при 12-годинному інтервалі між прийомами цих двох препаратів) знижував концентрацію активного метаболіту у крові на 45 % (навантажувальна доза) і на 40 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримуюча доза). Очікується, що в аналогічну взаємодію з клопідогрелем вступатиме й езомепразол.

Дані стосовно клінічних наслідків цих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних подій є

суперечливими. Як запобіжний захід не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол (див. розділ «Особливості застосування»).

Менш виражене зниження концентрацій метаболіту у крові спостерігалось при застосуванні пантопразолу або лансопразолу. При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу плазматичні концентрації активного метаболіту зменшилися на 20 % (навантажувальна доза) та на 14 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням середнього показника пригнічення агрегації тромбоцитів на 15 % та 11 % відповідно. Отримані результати вказують на можливість одночасного застосування клопідогрелю та пантопразолу.

Немає доказів того, що інші лікарські засоби, які зменшують продукування кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H<sub>2</sub>-блокатори (за винятком циметидину, який є інгібітором CYP2C9) або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з атенололом, ніфедипіном або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася практично незмінною при одночасному застосуванні з фенобарбіталом та естрогеном.

Фармакокінетичні властивості дигоксину або теофіліну не змінювалися при одночасному застосуванні з клопідогрелем.

Антацидні засоби не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це може потенційно підвищувати рівні у плазмі крові таких лікарських засобів як фенітоїн і толбутамід та НПЗЗ, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9. Дані дослідження CAPRIE показали, що фенітоїн і толбутамід, які метаболізуються CYP2C9, можна безпечно призначати з клопідогрелем.

Лікарські засоби, що є субстратами CYP2C8. Було показано, що клопідогрель збільшує експозицію репаглініду у здорових добровольців. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що це збільшення експозиції репаглініду зумовлене інгібуванням ферменту CYP2C8 глюкуронідним метаболітом клопідогрелю. З огляду на ризик збільшення концентрацій у плазмі крові одночасне застосування клопідогрелю та лікарських засобів, які виводяться з організму переважно за допомогою метаболізму, опосередкованого ферментом CYP2C8 (наприклад,

репаглінід, паклітаксел), потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають хворим на атеротромбоз, не проводили. Однак відомо, що у пацієнтів, які одночасно з клопідогрелем застосовували інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa, не відзначалося клінічно значущої побічної дії.

### **Особливості застосування**

*Кровотеча та гематологічні розлади.* Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2, або CI33C та інших лікарських засобів, які можуть підвищувати ризик кровотечі (наприклад, пентоксифілін). Необхідно уважно стежити за проявами у пацієнтів симптомів кровотечі, зокрема прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці та хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі планового хірургічного втручання, коли антитромбоцитарний ефект є тимчасово небажаним, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у т.ч. стоматолога) про те, що вони приймають клопідогрель перед призначенням їм будь-якої операції чи перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж зазвичай, і що вони

повинні повідомляти лікаря про кожен випадок незвичної (за місцем або тривалістю) кровотечі.

*Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП).* Дуже рідко спостерігалися випадки ТТП після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно небезпечним станом, який може призводити до летального наслідку і тому потребує негайного лікування, у тому числі і проведення плазмаферезу.

*Набута гемофілія.* Повідомляли про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого подовження АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання діагностування набутої гемофілії повинно бути розглянуто. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати лікування, застосування клопідогрелю необхідно припинити.

*Нещодавно перенесений ішемічний інсульт.* Через недостатність даних не рекомендується призначати клопідогрель у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту.

У пацієнтів із нещодавно перенесеною транзиторною ішемічною атакою або ішемічним інсультом та які мають високий ризик повторних ішемічних подій, застосування комбінації ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та клопідогрелю показало підвищення частоти розвитку сильних кровотеч. Тому дану комбінацію слід застосовувати з обережністю, крім клінічних ситуацій, де дана комбінація довела свою користь.

*Цитохром P450 2C19 (CYP2C19).* Фармакогенетика: у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові та менш виражений антитромбоцитарний ефект. Зараз існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта.

Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування лікарських засобів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Субстрати CYP2C8.* Необхідно з обережністю призначати клопідогрель з лікарськими засобами, що є субстратами CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Перехресні реакції між тієнопіридинами.* Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну алергію між тієнопіридинами (див. розділ «Побічні реакції»). Тієнопіридини можуть призвести до розвитку алергічних реакцій від легкого до тяжкого ступеня, таких як висип, ангіоневротичний набряк, або гематологічних перехресних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. У пацієнтів із розвитком алергічних та/або гематологічних реакцій в анамнезі при застосуванні одного з тієнопіридинів підвищується ризик розвитку подібних або інших реакцій при застосуванні інших тієнопіридинів. Рекомендується пильний нагляд за пацієнтом з відомою алергією на тієнопіридини.

*Порушення функції нирок.* Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Порушення функції печінки.* Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому таким пацієнтам клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Допоміжні речовини.* Клопідогрел-Тева містить лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

*Клопідогрел-Тева містить лецитин (соеву олію).* Тому пацієнтам з гіперчутливістю до арахісу або сої даний лікарський засіб не слід застосовувати.

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

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

## **Застосування у період вагітності або годування груддю**

Вагітність. Оскільки немає клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності, небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

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

Годування груддю. Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що він екскретується у молоко, тому під час лікування препаратом Клопідогрел-Тева годування груддю слід припинити.

Фертильність. Дослідження на тваринах не виявили негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

## **Спосіб застосування та дози**

Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку. Клопідогрел-Тева приймати перорально по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

Лікування клопідогрелем пацієнтів із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) слід розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з АСК у дозі 75–325 мг/добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

Пацієнтам із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель слід призначати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування пацієнтів старше 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від комбінації клопідогрелю з АСК понад чотири тижні при цьому захворюванні не вивчали.

Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг/добу) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У разі пропуску дози:

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

*Ниркова недостатність.* Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

*Печінкова недостатність.* Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

## **Діти**

Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності лікарського засобу для цієї вікової категорії пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

## **Передозування**

При передозуванні клопідогрелю можливе подовження часу кровотечі з подальшими ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

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

## **Побічні реакції**

Коротка характеристика профілю безпеки.

Безпека застосування клопідогрелю досліджена у більш ніж 44000 пацієнтів, які взяли участь у клінічних дослідженнях, включаючи понад 12000 пацієнтів, у яких

курс лікування тривав від 1 року. У дослідженні CAPRIE дія клопідогрелю у дозі 75 мг/добу загалом була порівнянною з дією АСК у дозі 325 мг/добу незалежно від віку, статі або раси пацієнтів.

Клінічно значущі побічні дії, що спостерігалися у дослідженнях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT та ACTIVE-A, описані нижче.

Найпоширенішою побічною реакцією, про яку повідомляли у клінічних та постмаркетингових дослідженнях, була кровотеча, найчастіше вона виникала у перший місяць лікування.

У дослідженні CAPRIE у пацієнтів, які застосовували клопідогрель або АСК, загальна частота кровотечі становила 9,3 %. Частота виникнення тяжких випадків кровотеч була однаковою для клопідогрелю та АСК.

У дослідженні CURE не спостерігалось збільшення частоти виникнення великих кровотеч при застосуванні комбінації клопідогрелю та АСК упродовж 7 днів після проведення аортокоронарного шунтування у пацієнтів, які припинили лікування більш ніж за 5 днів до хірургічного втручання. У пацієнтів, які продовжували лікування впродовж 5 днів до операції аортокоронарного шунтування, частота виникнення цього явища становила 9,6 % у групі клопідогрель з АСК та 6,3 % у групі плацебо з АСК.

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

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

У рамках дослідження ACTIVE-A частота виникнення великих кровотеч була вищою у групі, яка отримувала клопідогрель та АСК, порівняно з групою, яка отримувала плацебо та АСК (6,7 % проти 4,3 %). В обох групах великі кровотечі були переважно екстракраніального походження (5,3 % у групі клопідогрель та АСК, 3,5 % у групі плацебо та АСК), в основному шлунково-кишкові кровотечі (3,5 % проти 1,8 %). Спостерігалось збільшення кількості внутрішньочерепних кровотеч у групі клопідогрель та АСК порівняно з групою плацебо та АСК (1,4 % проти 0,8 % відповідно). Між цими групами не було виявлено статистично достовірної різниці у частоті виникнення летальних кровотеч (1,1 % у групі клопідогрель та АСК та 0,7 % у групі плацебо та АСК), а також геморагічного

інсульту (0,8 % та 0,6 % відповідно).

При застосуванні клопідогрелю спостерігалися побічні реакції, що виникли у ході клінічних досліджень або були спонтанно зареєстровані. Частоти побічних реакцій класифіковано наступним чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не можна визначити за наявними даними). У рамках кожного системно-органного класу небажані реакції представлені в порядку зменшення їх проявів.

*З боку системи крові та лімфатичної системи.* Нечасто: тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія. Рідко: нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію. Дуже рідко: тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія.

*З боку імунної системи.* Дуже рідко: сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції. Частота невідома: перехресна гіперчутливість між тієнопіридинами (такими як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»), аутоімунний інсуліновий синдром, який може призвести до важкої гіпоглікемії, зокрема у пацієнтів з HLA DRA4 підтипом (частіше у японців).

*З боку психіки.* Дуже рідко: галюцинації, сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи.* Нечасто: внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення. Дуже рідко: зміна смакового сприйняття, агевзія.

*З боку органів зору.* Нечасто: кровотеча в ділянці ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна).

*З боку органів слуху та лабіринту.* Рідко: вертиго.

*З боку серця.* Частота невідома: синдром Kounis («вазоспастична алергічна стенокардія» або «алергічний інфаркт міокарда») як наслідок реакції гіперчутливості до клопідогрелю.

*З боку судинної системи.* Часто: гематома. Дуже рідко: тяжка кровотеча, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія.

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення.* Часто: носова кровотеча. Дуже рідко: кровотечі з респіраторних шляхів (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна

пневмонія.

*З боку шлунково-кишкового тракту.* Часто: шлунково-кишкова кровотеча, діарея, абдомінальний біль, диспепсія. Нечасто: виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм. Рідко: ретроперитонеальні кровотечі. Дуже рідко: шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі/ крововилив (з летальним наслідком), панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів.* Дуже рідко: гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини.* Часто: підшкірний крововилив/утворення синців. Нечасто: висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура). Дуже рідко: бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз), ангіоневротичний набряк, макулопапульозне, еритематозне або ексфоліативне висипання, кропив'янка, екзема, плоский лишай, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром).

*З боку скелетно-м'язової системи.* Дуже рідко: скелетно-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів.* Нечасто: гематурія. Дуже рідко: гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

*Загальний стан.* Часто: кровотечі у місці ін'єкції. Дуже рідко: гарячка.

*Репродуктивна система, порушення з боку молочних залоз.* Рідко: гінекомастія.

*Дослідження.* Нечасто: подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка**

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

По 7 таблеток у блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

Актавіс ЛТД.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

BLB015, BLB 016 Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун ZTN 3000, Мальта.

**Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).