

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»

от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

№ \_\_\_\_\_

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Клопидогрель - Тева, 75 мг, таблетки, покрытые оболочкой

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1 Общее описание

Клопидогрел

#### 2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит

*активное вещество* – клопидогрела бисульфат 97,87 мг (эквивалентно клопидогрелу 75,00 мг)

*Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата* – лактоза безводная 78.13 мг.

Полный список вспомогательных веществ, см. раздел 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «I» на одной стороне.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

*Взрослым пациентам*

*Вторичная профилактика атеротромботических осложнений*

- пациентам, страдающим инфарктом миокарда (от нескольких дней до менее 35 дней), ишемическим инсультом (от 7 дней до менее 6 месяцев), или пациентам с диагностированным заболеванием периферических артерий

- пациентам, страдающим острым коронарным синдромом

- острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе пациентам, подвергающимся стентированию в ходе чрескожного коронарного вмешательства, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);

- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с АСК у пациентов на медикаментозном лечении, которым показана тромболитическая терапия;

*Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)*

- пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), у которых имеется хотя бы один фактор риска сосудистых событий, которым не подходит лечение антагонистами витамина К (АВК) и имеется низкий риск кровотечений, клопидогрел в комбинации с АСК показан для предотвращения атеротромботических и тромбоэмболических событий, включая инсульт.

*Пациентам с транзиторной ишемической атакой (ТИА) от умеренного до высокого риска или малым ишемическим инсультом (ИИ) показан клопидогрел в комбинации с ацетилсалициловой кислотой*

- пациентам с ТИА от умеренного до высокого риска (шкала ABCD2<sup>1</sup>  $\geq 4$ ) или малым ИИ (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) в течение 24 часов ТИА или ИИ

## **4.2 Режим дозирования и способ применения**

### **Режим дозирования**

Взрослым и пожилым пациентам Клопидогрель-Тева назначают в однократной дозе 75 мг.

*Пациентам, страдающим 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. Нагрузочная доза 600 мг может быть рассмотрена у пациентов младше 75 лет, когда предполагается чрескожное коронарное вмешательство. Лечение клопидогрелем следует продолжить в дозе 75 мг один раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг в сутки). Так как более высокие дозы АСК были сопряжены с повышенным риском кровотечения, рекомендуется, чтобы доза АСК не превышала 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Данные клинических исследований служат основанием для применения препарата до 12 месяцев, максимальный положительный эффект наблюдается после 3 месяцев лечения.
- *острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST*: клопидогрел следует принимать в однократной суточной дозе 75 мг, начиная с нагрузочной дозы 300 мг, в комбинации с АСК и другими тромболитическими средствами или без них. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелем следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать, как минимум, в течение 4-х недель. Положительный эффект лечения комбинацией клопидогрела с АСК свыше 4-х недель при данной ситуации не изучался.

*Взрослым пациентам с ТИА от умеренного до высокого риска (шкала ABCD2  $\geq 4$ ) или малым ИИ (NIHSS  $\leq 3$ ) следует назначать нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг, а затем клопидогрел 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 транзиторной ишемической атаки или малого ишемического инсульта и продолжать в течение 21 дня с последующей антитромбоцитарной монотерапией.*

*Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрел следует назначать в однократной суточной дозе 75 мг. Прием АСК (75-100 мг в сутки) следует начинать и продолжать в комбинации с клопидогрелем.*

Если доза пропущена:

- прошло меньше 12 часов после обычного запланированного времени приёма лекарства: пациентам следует принять дозу немедленно и после этого следующую дозу принять во время обычного запланированного приёма лекарства
- прошло больше 12 часов: пациентам следует принять следующую дозу во время обычного запланированного приёма лекарства, но нельзя принимать двойную дозу.

### **Особые группы пациентов**

#### *Дети*

Клопидогрел не следует назначать детям, так как эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена.

<sup>1</sup> Возраст, артериальное давление, клинические особенности, продолжительность и диагноз сахарного диабета

<sup>2</sup> Шкала инсульта национального института здоровья

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Опыт применения клопидогрела у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, у которых возможен геморрагический диатез, ограничен.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушением функции почек ограничен.

#### **Способ применения**

Для приёма внутрь. Можно принимать вне зависимости от приёма пищи

#### **4.3 Противопоказания**

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- тяжелые нарушения функции печени
- острое кровотечение (язва желудка, внутричерепное кровоизлияние)
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

#### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### *Кровотечения и гематологические нарушения*

В связи с риском кровотечения и гематологических нежелательных реакций во время лечения, при появлении любых клинических симптомов, указывающих на возможное развитие кровотечения, необходимо незамедлительно провести анализ крови и/или другие соответствующие анализы. Как и другие антитромботические средства, клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском кровотечения при травме, хирургическом вмешательстве или других патологических состояниях, а также у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту, гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ингибиторы ЦОГ-2, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), мощные индукторы изофермента CYP2C19 или другие лекарственные средства, связанные с риском кровотечения, такие как пентоксифиллин. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет любых возможных признаков кровотечения, включая скрытые кровотечения, особенно, в течение первых недель лечения и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургического вмешательства. Не рекомендуется совместное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами, так как это может увеличить интенсивность кровотечения.

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство и антитромботический эффект нежелателен, прием клопидогрела следует прекратить за 7 дней до операции. Перед любым планируемым хирургическим вмешательством или перед приемом любого нового лекарственного препарата пациенты должны информировать врачей и стоматологов о том, что они принимают клопидогрел. Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечения (особенно желудочно-кишечному и внутриглазному).

Следует также проинформировать пациентов о том, что при применении клопидогрела (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) может потребоваться больше времени для остановки кровотечения, и что им необходимо сообщать своему лечащему врачу, если у них возникнет необычное (по локализации или продолжительности) кровотечение.

Применение ударной дозы клопидогрела 600 мг не рекомендуется пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и в возрасте  $\geq 75$  лет из-за

повышенного риска кровотечения в этой возрастной группе.

#### *Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)*

Очень редко после применения клопидогрела, иногда после короткого курса, были зарегистрированы случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Она характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, которые сопровождаются неврологической симптоматикой, дисфункцией почек или лихорадкой. ТТП является потенциально смертельным состоянием, требующим неотложного лечения, включая плазмаферез.

#### *Приобретенная гемофилия*

Имеются данные о развитии приобретенной гемофилии после применения клопидогрела. В случаях подтвержденного изолированного удлинения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с кровотечением или без него следует исключить приобретенную гемофилию. Пациенты с установленным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением и лечением специалистов, а клопидогрел должен быть отменен.

#### *Недавно перенесенный ишемический инсульт*

- Начало терапии
  - Пациентам с острым малым ИИ или с ТИА умеренного или высокого риска двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрел и АСК) следует начинать не позднее, чем через 24 часа после начала транзиторной ишемической атаки или малого ишемического инсульта.
  - Для пациентов с острым малым ИИ или с ТИА умеренного или высокого риска с наличием в анамнезе внутримозжечковым (нетравматическим) кровоизлиянием нет данных по оценке соотношения "польза-риск" для краткосрочной двойной антитромбоцитарной терапии.
  - У пациентов с немалым ИИ монотерапию клопидогрелом следует начинать только через первые 7 дней после инсульта.
- Пациенты с немалым ИИ (NIHSS >4)  
Ввиду отсутствия данных использование двойной антитромбоцитарной терапии не рекомендуется.
- Недавний малый ИИ или ТИА от умеренного до высокого риска у пациентов, которым показано или планируется вмешательство  
Отсутствуют данные, поддерживающие использование двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, которым показано лечение каротидной эндартерэктомией или внутрисосудистой тромбэктомией, или у пациентов, которым планируется тромболитическая или антикоагулянтная терапия. В этих ситуациях двойная антитромбоцитарная терапия не рекомендуется.

#### *Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)*

Фармакогенетика: у пациентов, являющихся медленными метаболиторами CYP2C19, при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела, и он оказывает меньший эффект на функцию тромбоцитов. Существуют тесты для определения CYP2C19 генотипа пациентов.

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично за счет CYP2C19, при применении лекарственных средств, ингибирующих активность данного фермента, следует ожидать снижение уровней активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость данного взаимодействия не определена. В качестве меры предосторожности не следует одновременно с клопидогрелом применять сильные или умеренные ингибиторы CYP2C19.

Ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность CYP2C19, может приводить к повышению уровня активного метаболита клопидогрела и увеличению риска возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременное применение клопидогрела с мощными индукторами

CYP2C19.

*Субстраты CYP2C8*

При одновременном применении клопидогрела с препаратами, являющимися субстратами CYP2C8, необходимо соблюдать осторожность.

*Перекрестные реакции между тиенопиридинами*

В связи с тем, что имеются сообщения о перекрестной реактивности между тиенопиридинами, пациентов необходимо обследовать на наличие в анамнезе гиперчувствительности к тиенопиридинам, таким как клопидогрел, тиклопидин, празугрел. Тиенопиридины могут вызывать как легкие, так и тяжелые аллергические реакции, такие как сыпь, ангионевротический отек или перекрестные гематологические реакции, такие как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, имеющие в анамнезе аллергическую реакцию и/или гематологическую реакцию к любому тиенопиридину, могут иметь повышенный риск развития такой же или другой реакции к иному тиенопиридину. У пациентов с известной аллергической реакцией к тиенопиридинам рекомендуется вести мониторинг симптомов гиперчувствительности.

*Нарушение функции почек*

Опыт лечения клопидогрелом пациентов с нарушением функции почек ограничен. Следовательно, в случае таких пациентов Клопидогрель-Тева следует применять с осторожностью.

*Нарушение функции печени*

Опыт по применению препарата пациентами с нарушением функции печени средней степени тяжести, склонными к геморрагическому диатезу, ограничен. В связи с этим, в этой популяции Клопидогрель-Тева должен применяться с осторожностью.

*Вспомогательные вещества*

Клопидогрель-Тева содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, с дефицитом лактазы Лаппа и синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, этот препарат принимать не следует.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

*Лекарственные средства, применение которых связано с риском развития кровотечения.* Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие потенциального аддитивного эффекта. Одновременный прием клопидогрела с лекарственными средствами, повышающими риск кровотечения, следует проводить с осторожностью.

*Пероральные антикоагулянты:* не рекомендуется одновременное применение клопидогрела и пероральных антикоагулянтов, так как может увеличиваться интенсивность кровотечения. Несмотря на то, что применение клопидогрела в дозе 75 мг в сутки не оказывает влияния на фармакокинетику S-варфарина или МНО (международное нормализованное отношение) у пациентов, получающих длительную терапию варфарином, одновременное применение клопидогрела с варфарином повышает риск кровотечения из-за независимых эффектов на гемостаз обоих препаратов.

*Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa:* клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов, получающих сопутствующую терапию ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa.

*Ацетилсалициловая кислота (АСК):* АСК не изменяет опосредованное клопидогрелом ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует действие АСК на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Однако одновременное применение 500 мг АСК 2 раза в день на протяжении суток не приводило к значительному увеличению времени кровотечения, вызванному приемом клопидогрела. Между клопидогрелом и АСК возможно фармакодинамическое

взаимодействие, что может приводить к увеличению риска кровотечения, поэтому данную комбинацию следует использовать с осторожностью. Тем не менее, пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК до одного года.

*Гепарин:* у здоровых добровольцев одновременное применение клопидогрела не повлекло за собой необходимости в изменении дозы гепарина или изменения эффекта гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не влияет на ингибирование агрегации тромбоцитов, вызванное клопидогрелом. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышенному риску кровотечения. Поэтому одновременное применение этих препаратов следует проводить с осторожностью.

*Тромболитики:* безопасность одновременного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепаринов была оценена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдается при одновременном применении тромболитических средств и гепарина совместно с АСК.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):* у здоровых добровольцев одновременное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытую кровопотерю через желудочно-кишечный тракт. Однако, из-за отсутствия клинических исследований взаимодействия с другими НПВП, в настоящее время не выяснено, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений со всеми НПВП. Таким образом, НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, и клопидогрел должны применяться с осторожностью.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):* так как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск кровотечения, их одновременное применение с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.

#### Другая сопутствующая терапия

*Индукторы изофермента CYP2C19:* поскольку клопидогрел метаболизируется до активного метаболита частично за счет изофермента CYP2C19, при применении лекарственных препаратов, индуцирующих активность данного фермента, следует ожидать повышения концентрации активного метаболита клопидогрела. Рифампицин, являясь мощным индуктором изофермента CYP2C19, при одновременном применении с клопидогрелом, приводит как к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела, так и к ингибированию тромбоцитов, что может повышать риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел.

*Ингибиторы изофермента CYP2C19:* поскольку клопидогрел метаболизируется до активного метаболита частично за счет изофермента CYP2C19, при применении лекарственных препаратов, ингибирующих активность данного фермента, следует ожидать снижения концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость данного взаимодействия не определена. В качестве меры предосторожности не следует одновременно с клопидогрелом применять мощные или умеренные ингибиторы CYP2C19. Мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и эфавиренз.

*Ингибиторы протонной помпы:* омепразол в дозе 80 мг 1 раз в сутки, принимавшийся в одно и то же время с клопидогрелом или с 12 часовым интервалом между приемом двух препаратов, снижал экспозицию активного метаболита на 45 % (нагрузочная доза) и 40 % (поддерживающая доза), при этом ингибирование агрегации тромбоцитов уменьшалось на 39 % и 21 %, соответственно. Ожидается, что эзомепразол имеет подобное взаимодействие с клопидогрелом. В качестве меры предосторожности не следует применять клопидогрел и омепразол или эзомепразол одновременно.

Менее выраженное снижение экспозиции метаболита наблюдалось при одновременном применении с пантопразолом или лансопразолом. Концентрации активного метаболита в плазме были снижены на 20 % (нагрузочная доза) и 14 % (поддерживающая доза) при одновременном применении с пантопразолом в дозе 80 мг 1 раз в сутки. Это сопровождалось снижением среднего ингибирования агрегации тромбоцитов на 15 % и 11 % соответственно. Следовательно, клопидогрел может применяться одновременно с пантопразолом.

Отсутствуют данные о том, что другие лекарственные препараты, которые снижают кислотность в желудке, такие как блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогрела.

*Усиленная антиретровирусная терапия (АРТ):* у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), усиленную ритонавиром или кобициклатом, было продемонстрировано снижение подавления агрегации тромбоцитов. Хотя клиническая значимость полученных результатов окончательно не подтверждена, в полученных спонтанных сообщениях описывались ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие усиленную АРТ, у которых наблюдались случаи повторной окклюзии после эндоваскулярной реканализации или которые перенесли тромботические события при применении нагрузочной дозы клопидогрела. Действие клопидогрела и средний уровень показателей ингибирования тромбоцитов может быть снижен при одновременном применении с ритонавиром. Исходя из вышесказанного, следует избегать одновременного назначения клопидогрела с усиленной АРТ.

*Другие лекарственные препараты:* проведен ряд других клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможного фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия. Клинически важных фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось, когда клопидогрел применялся совместно с атенололом, нифедипином или с двумя этими препаратами одновременно. Одновременное применение фенобарбитала или эстрогена не оказало существенного влияния на фармакодинамическую активность клопидогрела. Фармакокинетика дигоксина и теофиллина не изменялась при одновременном применении клопидогрела. Антацидные средства не влияли на степень абсорбции клопидогрела.

Согласно данным исследования CAPRIE, фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются за счет CYP2C19, можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом.

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

Помимо препаратов, о которых шла речь выше, исследования взаимодействия клопидогрела с другими лекарственными препаратами, обычно назначаемыми пациентам с атеротромбозом, не проводились. Однако у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях клопидогрела, которые получали различные сопутствующие лекарственные средства, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ), антагонисты кальция, препараты для снижения уровня холестерина, коронарные вазодилататоры, противодиабетические препараты (включая инсулин), противоэпилептические средства и блокаторы GР1Ь/11а, не отмечалось клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Как и в случае других пероральных ингибиторов P2Y<sub>12</sub>, одновременное применение опиоидных агонистов может задерживать и уменьшать абсорбцию клопидогрела, вероятно, из-за замедленного опорожнения желудка. Клиническое значение данного взаимодействия неизвестно. Следует рассмотреть возможность назначения парентерального антиагрегантного препарата у пациентов с острым коронарным синдромом, требующих одновременного применения морфина или других опиоидных агонистов.

#### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

##### *Беременность*

Ввиду отсутствия клинических данных о воздействии клопидогрела во время беременности, в качестве меры предосторожности желательно не применять клопидогрел во время беременности.

Доклинические исследования не выявили прямых или косвенных неблагоприятных воздействий препарата на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие.

##### *Период лактации*

Неизвестно, проникает ли клопидогрел в грудное молоко матери. Доклинические исследования показали, что клопидогрел проникает в грудное молоко. В качестве меры предосторожности, во время лечения Клопидогрель-Тева не следует продолжать кормление грудью.

##### *Фертильность*

В доклинических исследованиях не было доказано, что клопидогрел влияет на фертильность.

#### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Клопидогрель-Тева не влияет или же оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами

#### **4.8 Нежелательные реакции**

##### *Резюме профиля безопасности*

Безопасность клопидогрела изучена более чем у 44 000 пациентов, в том числе более чем у 12 000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг/сутки, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные явления, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A. Данные о нежелательных реакциях также получены из спонтанных сообщений.

Кровотечение является самой частой нежелательной реакцией, зарегистрированной как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом периоде, когда о нем чаще всего сообщалось в течение первого месяца лечения.

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

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



В исследовании CLARITY наблюдалось увеличение всех кровотечений в группе клопидогрел + АСК по сравнению с группой плацебо + АСК. Частота тяжелых кровотечений была сопоставимой в обеих группах. Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.

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

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

Нежелательные реакции, возникшие во время проведения клинических исследований, или сообщенные добровольно, перечислены в таблице ниже. Частота нежелательных реакций определяется в соответствии со следующими критериями: часто ( $\geq$  от 1/100 до  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq$  от 1/1.000 до  $<1/100$ ), редко ( $\geq$  от 1/10.000 до  $<1/1.000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Неблагоприятные реакции по системно-органным классам представлены в порядке снижения тяжести.

Класс системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко, Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных) *
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия	нейтропения, т.ч. тяжёлая	в тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия

Класс системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко, неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных) *
Нарушения со стороны сердца				синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда) на фоне реакции гиперчувствительности из-за клопидогрела *
Нарушения со стороны иммунной системы				сывороточная болезнь, анафилактикоидные реакции, перекрестная реактивная гиперчувствительность к тиенопиридинам (например, тиклопидин, прасугрел) *, аутоиммунный синдром инсулина, который может привести к тяжелой гипогликемии, особенно у пациентов с подтипом HLA DRA4 (чаще встречается у населения Японии) *
Психические нарушения				галлюцинации, спутанность сознания

Класс системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко, Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных) *
Нарушения со стороны нервной системы		внутричерепное кровоизлияние (сообщалось о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение		нарушения вкусового восприятия, агевзия
Нарушения со стороны органов зрения		кровоизлияние в глаз (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное)		
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия			вертиго (вестибулярное головокружение)	
Нарушения со стороны сосудов	гематома			тяжелое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	носовое кровотечение			кровотечения респираторного тракта (кровохарканье, лёгочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония

Класс системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко, Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных) *
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боль в животе, диспепсия	язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм	ретроперитонеальное кровотечение	желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом, панкреатит, колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный), стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				острая печёночная недостаточность, гепатит, отклоняющиеся от нормы биохимические показатели функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	кровоподтеки	сыпь, зуд, подкожное кровоизлияние (пурпура)		буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез), ангионевротический отек, синдром повышенной чувствительности, вызванный приемом лекарств, лекарственная кожная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай

Класс системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко, неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных) *
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы			гинекомастия	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				скелетно-мышечное кровотечение (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		гематурия		гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови
Общие расстройства и нарушения в месте введения	кровотечение в месте пункции			лихорадка
Лабораторные и инструментальные данные		удлинение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов		

Если любые из указанных выше побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

#### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

## 4.9 Передозировка

*Симптомы:* передозировка после приёма клопидогрела может привести к удлинению времени кровотечения и к последующим осложнениям кровотечения.

*Лечение:* в случае кровотечения может потребоваться соответствующее лечение. Антидот фармакологической активности клопидогрела не найден. Если необходима быстрая коррекция удлинённого времени кровотечения, трансфузия тромбоцитов может отменить эффекты клопидогрела.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические препараты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин. Клопидогрел.

Код АТХ В01АС04

*Механизм действия*

Клопидогрел является пролекарством, один из метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Клопидогрел должен подвергаться метаболизму посредством энзимов CYP2C19 для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его тромбоцитарным рецептором P2Y<sub>12</sub> и последующую, обусловленную АДФ активацию гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa, препятствуя тем самым агрегации тромбоцитов. Вследствие необратимости связывания тромбоциты, подвергшиеся воздействию, повреждаются на весь оставшийся срок своей жизни (приблизительно, 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов осуществляется со скоростью, соответствующей тромбоцитарному циклу. Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами отличными от АДФ, тоже подавляется путем блокирования усиления активации тромбоцитов, осуществляемой под воздействием высвободившегося АДФ. Поскольку активный метаболит образуется с помощью энзимов CYP450, некоторые из которых полиморфны или подавляются другими лекарственными соединениями, не у всех больных степень угнетения тромбоцитов бывает достаточной.

Повторные дозы по 75 мг в сутки уже с первого дня приводили к значительному угнетению агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ. Ингибирующий эффект усиливался прогрессивно и достигал равновесного состояния через 3-7 дней. В стадии равновесного состояния средний уровень ингибирования, наблюдавшийся при дозе 75 мг в сутки, составлял от 40% до 60%. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходному уровню, как правило, через 5 дней после отмены лечения.

*Клиническая эффективность и безопасность*

Безопасность и эффективность клопидогрела была изучена в пяти двойных-слепых исследованиях, включавших в общей сложности более 88 000 пациентов: исследование CAPRIE – сравнение клопидогрела с АСК, и исследования CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, в которых клопидогрел сравнивался с плацебо; оба лекарственных средства принимались в комбинации с АСК и другой стандартной терапией.

*Недавний инфаркт миокарда (ИМ), недавний инсульт или диагностированный атеросклероз периферических артерий*

Исследование CAPRIE включало 19 185 пациентов с атеротромбозом, недавним инфарктом миокарда (< 35 дней), недавним ишемическим инсультом (от 7 дней до 6 месяцев) или диагностированным атеросклерозом периферических артерий (АПА). Пациенты были рандомизированы для получения клопидогрела 75 мг/сутки или АСК 325 мг/сутки, и наблюдались в течение 1-3 лет. В подгруппе пациентов с инфарктом миокарда большинство пациентов получало АСК первые несколько дней после острого инфаркта миокарда.

Клопидогрел значительно снизил частоту новых ишемических событий (комбинированная конечная точка – инфаркт миокарда, ишемический инсульт и смерть от сосудистого заболевания) по сравнению с АСК. В анализе всех рандомизированных пациентов 939 событий наблюдалось в группе клопидогрела и 1020 событий наблюдалось в группе АСК (относительное снижение риска (ОСР) 8,7 %, [95 % ДИ: от 0,2 до 16,4];  $p=0,045$ ), что для каждой 1000 пациентов, получавших лечение 2 года, соответствует 10 [ДИ: от 0 до 20] дополнительным пациентам, у которых предотвращено возникновение нового ишемического события. Анализ общей смертности как вторичной конечной точки не показал существенной разницы между клопидогрелом (5,8 %) и АСК (6,0 %).

Анализ подгрупп по соответствующим заболеваниям (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и заболевание периферических артерий) показал, что наибольший эффект (достигавший статистической значимости при  $p=0,003$ ) наблюдался у пациентов, включённых по поводу заболевания периферических артерий (особенно у тех, кто перенес инфаркт миокарда) (ОСР=23,7 %; ДИ: 8,9-36,2), меньший эффект (который существенно не отличался от эффекта АСК) был у пациентов с инсультом (ОСР=7,3 %; ДИ: -5,7-18,7 [ $p=0,258$ ]). У пациентов, включённых в исследование только по поводу недавно перенесённого инфаркта миокарда, эффективность клопидогрела по многочисленным показателям была меньше, но при этом оно статистически значительно не отличалось от эффекта АСК (ОСР= -4 %; ДИ: от -22,5 до 11,7 [ $p=0,639$ ]). Кроме того, анализ подгрупп пациентов разного возраста свидетельствует, что благоприятный эффект клопидогрела у пациентов в возрасте старше 75 лет был ниже, чем у пациентов  $\leq 75$  лет.

Поскольку доказательная база исследования CAPRIE не была достаточной, чтобы оценить эффективность для отдельных подгрупп, остается неясным, действительно ли существуют различия в ОСР для больных с различными заболеваниями или разница была случайной.

#### *Острый коронарный синдром*

В исследование CURE были включены 12 562 пациента с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), у которых за последние 24 ч наблюдался приступ боли в груди или симптомы ишемии. У пациентов были изменения на ЭКГ, свидетельствующие о новой ишемии или повышении активности сердечных ферментов или тропонина I или T минимум вдвое по сравнению с верхним пределом нормы. Пациенты были рандомизированы для получения клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг с последующим применением суточной дозы 75 мг,  $n=6259$ ) или плацебо ( $n=6303$ ), оба в комбинации с АСК (75-325 мг 1 раз в сутки) и другой стандартной терапией. Продолжительность лечения была до 1 года. В ходе исследования CURE 823 (6,6 %) пациента получали также сопутствующую терапию антагонистом гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa. Более 90 % пациентов получали гепарин. Такая сопутствующая терапия статистически достоверно не влияла на относительную частоту возникновения кровотечений при лечении клопидогрелом и плацебо.

Количество пациентов, достигших первичной конечной точки [сердечно-сосудистая (СС) смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт], составляло 582 (9,3 %) в группе клопидогрела и 719 (11,4 %) в группе плацебо. Относительное снижение риска составило 20 % (95 % ДИ 10-28 %;  $p=0,00009$ ) для группы клопидогрела (17 % – при консервативном лечении, 29 % – при проведении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики с или без установки стента и 10 % – при проведении аортокоронарного шунтирования). Предупреждение развития новых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) происходило с ОСР, которое составило 22 % (ДИ: 8,6-33,4), 32 % (ДИ: 12,8-46,4), 4 % (ДИ: -26,9-26,7), 6 % (ДИ: -33,5-34,3) и 14 % (ДИ: -31,6-44,2) в периоды 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месяцев исследования

соответственно. То есть спустя более чем 3 месяца лечения благоприятный эффект, наблюдавшийся в группе клопидогрел + АСК, больше не нарастал, а риск возникновения кровотечения оставался.

Применение клопидогрела, по данным исследования CURE, уменьшало потребность в тромболитической терапии (ОСР=43,3 %; ДИ: 24,3-57,5 %) и в ингибиторах гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa (ОСР=18,2 %; ДИ: 6,5-28,3 %).

Количество пациентов, достигших комбинированной первичной конечной точки (СС смерть, инфаркт миокарда, инсульт или рефрактерная ишемия), составило 1035 (16,5 %) в группе клопидогрела и 1187 (18,8 %) в группе плацебо. Относительное снижение риска (ОСР) составило 14 % (95 % ДИ 6-21 %,  $p=0,0005$ ) в группе клопидогрела. Такой эффект был в основном обусловлен статистически значимым снижением частоты инфаркта миокарда [287 (4,6 %) в группе клопидогрела и 363 (5,8 %) в группе плацебо]. Изменения частоты повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии не наблюдалось.

Результаты, полученные в группах пациентов с различными характеристиками (например, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q, уровень риска от низкого до высокого, сахарный диабет, необходимость реваскуляризации, возраст, пол и т. д.), совпадали с результатами первичного анализа. В частности, дополнительный анализ 2172 пациентов (17 % всей популяции CURE), которым был установлен стент (Stent-CURE), показал, что при лечении клопидогрелом, по сравнению с плацебо, наблюдается достоверное ОСР (26,2 %), что свидетельствует в пользу клопидогрела в отношении предупреждения развития первичной конечной точки (СС смерть, инфаркт миокарда, инсульт), а также достоверное ОСР (23,9 %) по вторичной комбинированной первичной конечной точке (СС смерть, инфаркт миокарда, инсульт или рефрактерная ишемия). Более того, профиль безопасности клопидогрела в этой подгруппе пациентов не вызывает никаких особых замечаний. Таким образом, результаты дополнительного анализа группы пациентов совпадают с результатами всего исследования.

Благоприятный эффект клопидогрела был продемонстрирован независимо от получения неотложного и длительного лечения другими сердечно-сосудистыми средствами (такими как гепарин/низкомолекулярный гепарин, ингибиторы гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa, липидснижающие препараты, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов и ингибиторы АПФ). Эффективность клопидогрела не зависела от дозы АСК (75-325 мг 1 раз в сутки).

У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST оценивали безопасность и эффективность клопидогрела в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных-слепых исследованиях CLARITY и COMMIT.

В исследование CLARITY было включено 3491 пациент, у которых в течение последних 12 ч произошел инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, и которым была запланирована тромболитическая терапия. Пациенты получали клопидогрел (300 мг нагрузочной дозы, далее – по 75 мг/сут,  $n=1752$ ) или плацебо ( $n=1739$ ), оба в комбинации с АСК (нагрузочная доза 150-325 мг с последующим применением по 75-162 мг/сут), фибринолитическим препаратом и, в случае необходимости, гепарином. Дальнейшее наблюдение за пациентами продолжалось 30 дней. Первичной комбинированной конечной точкой были окклюзия инфаркт-связанной артерии, выявленная на ангиограмме перед выпиской из клиники, смерть или рецидив инфаркта миокарда перед проведением коронарной ангиографии. Для пациентов, которым не проводили ангиографию, первичной конечной точкой была смерть или рецидив инфаркта миокарда до 8 сут или до момента выписки из клиники. Среди пациентов, принимавших участие в этом исследовании, было 19,7 % женщин и 29,2 % пациентов в возрасте от 65 лет и старше. В целом 99,7 % пациентов получали фибринолитические препараты (фибрин-специфические – 68,7 %, фибрин-неспецифические – 31,1 %), 89,5 % – гепарин, 78,7 % – блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, 54,7 % - ингибиторы АПФ и 63 % – статины.



Первичной конечной точки достигли 15,0 % пациентов из группы, получавшей клопидогрел, и 21,7 % из группы, получавшей плацебо. Таким образом, ее абсолютное снижение составило 6,7 % с преобладанием в 36 % в пользу клопидогрела (95 % ДИ: 24-47 %;  $p < 0,001$ ), в основном в связи с уменьшением количества случаев развития окклюзии, связанной с инфарктом артерии. Такое преимущество наблюдалась во всех заранее определенных подгруппах пациентов, распределенных по возрасту, полу, локализации инфаркта и видом получаемой терапии фибринолитиками или гепарином. В двухфакторное исследование COMMIT было включено 45 852 пациента, у которых в течение последних 24 ч наблюдалось возникновение симптомов, позволяющих заподозрить инфаркт миокарда, что подтверждалось отклонениями от нормы показателей ЭКГ (например, подъем или депрессия сегмента ST или блокада левой ножки пучка Гиса). Пациенты получали клопидогрел (75 мг/сут,  $n=22\ 961$ ) или плацебо ( $n=22\ 891$ ) в комбинации с АСК (162 мг/сут) в течение 28 дней или до выписки из больницы. Комбинированными первичными конечными точками были летальный исход по любой причине и первый рецидив инфаркта миокарда, инсульт или смерть. В группе пациентов было 27,8 % женщин, 58,4 % пациентов  $\geq 60$  лет (26 %  $\geq 70$  лет) и 54,5 % пациентов, получавших фибринолитические препараты.

Клопидогрел статистически достоверно снижал относительный риск развития смерти по любой причине на 7 % ( $p=0,029$ ) и относительный риск комбинации рецидива инфаркта, инсульта или смерти на 9 % ( $p=0,002$ ), при этом относительное и абсолютное снижение составило 0,5 и 0,9 % соответственно. Такой эффект отмечался у пациентов разного возраста и пола независимо от приема фибринолитиков и наблюдался в течение первых 24 ч.

#### Дезэскалация ингибиторов P2Y<sub>12</sub> при ОКС

В двух рандомизированных исследованиях TOPIC и TROPICAL-ACS изучали переход с терапии мощным ингибитором рецепторов P2Y<sub>12</sub> на лечение клопидогрелом в сочетании с АСК после завершения острой фазы острого коронарного синдрома – с данными клинического исхода.

Клиническая польза, полученная более мощными ингибиторами рецепторов P2Y<sub>12</sub>, тикагрелором и прасугрелом, в их базовых исследованиях, связана со значительным снижением повтора ишемических событий (включая острый и подострый тромбоз стента (ТС), инфаркт миокарда (ИМ) и экстренную реваскуляризацию). Несмотря на то, что ишемическая польза была стабильной на протяжении первого года, более сильное снижение ишемического рецидива после ОКС наблюдалось в первые дни после начала лечения. И наоборот, ретроспективные анализы продемонстрировали статистически значимое увеличение риска кровотечения при применении более мощных ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub>, преимущественно во время поддерживающей фазы, после первого месяца после ОКС. Исследования TOPIC и TROPICAL-ACS были предназначены для изучения способа уменьшения кровотечений при сохранении эффективности.

#### *TOPIC (Хронометраж ингибирования тромбоцитов после острого коронарного синдрома)*

В данном рандомизированном открытом клиническом испытании принимали участие пациенты с ОКС, которым требовалось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациенты, получавшие аспирин и более мощный ингибитор рецепторов P2Y<sub>12</sub>, и без нежелательного явления через месяц были переведены на терапию фиксированной комбинацией аспирина и клопидогрела (деэскалация двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ)) или продолжили принимать ранее назначенные препараты (неизменная ДАТ).

Всего проанализированы данные 645 из 646 пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST или инфарктом миокарда без повышения ST-сегмента или нестабильной стенокардией (деэскалация ДАТ ( $n=322$ ); неизменная ДАТ ( $n=323$ )). Контрольное наблюдение в течение одного года велось за 316 пациентами (98,1%) в

группе деэскалации ДАТ и 318 пациентами (98,5 %) в группе неизменной ДАТ. Медиана наблюдения в обеих группах составила 359 дней. Характеристика изучаемой когорты была схожей в 2 группах.

Первичный комбинированный исход – сердечно-сосудистая смерть, инсульт, экстренная реваскуляризация и кровотечение  $\geq 2$  по шкале BARC (Академический исследовательский консорциум по кровотечениям) через год после перенесённого ОКС, зарегистрирован у 43 пациентов (13,4 %) в группе деэскалации ДАТ и у 85 пациентов (26,3 %) в группе неизменной ДАТ ( $p < 0,01$ ). Это статистически значимое различие в основном обусловлено сокращением количества случаев кровотечения без зарегистрированной разницы в ишемических конечных точках ( $p = 0,36$ ), при этом в группе деэскалации ДАТ кровотечение  $\geq 2$  по шкале BARC происходило реже (4,0 %) по сравнению с 14,9 % в группе неизменной ДАТ ( $p < 0,01$ ). Кровотечения, определенные как все типы по шкале BARC, имели место у 30 пациентов (9,3 %) в группе деэскалации ДАТ и у 76 пациентов (23,5 %) в группе неизменной ДАТ ( $p < 0,01$ ).

*TROPICAL-ACS (Тестирование реактивности к ингибированию тромбоцитов во время антитромбоцитарной терапии при острых коронарных синдромах)*

В рандомизированное открытое испытание было включено 2610 пациентов с ОКС с положительным результатом теста на биомаркеры, после успешного ЧКВ. Пациенты были рандомизированы в группу для получения прасугрела 5 или 10 мг/сут (дни 0-14) ( $n = 1309$ ) или прасугрела 5 или 10 мг/сут (дни 0-7), а затем клопидогрела 75 мг/сут (дни 8-14) ( $n = 1309$ ) в комбинации с АСК ( $< 100$  мг/сут). Через 14 дней провели тест на тромбоцитарную функцию (ТТФ). Пациенты, получавшие только прасугрел, продолжили получать прасугрел в течение 11,5 месяцев.

У пациентов из группы замены (деэскалации) был проведен тест на высокую реактивность тромбоцитов (ВРТ). При ВРТ  $\geq 46$  единиц, пациентов снова переводили на прасугрел 5 или 10 мг/сут в течение 11,5 месяцев; при ВРТ  $< 46$  единиц, пациенты продолжали получать клопидогрел 75 мг/сут в течение 11,5 месяцев. Следовательно, в группе управляемой деэскалации пациенты получали либо прасугрел (40 %), либо клопидогрел (60 %). Все пациенты продолжили получать аспирин и находились на контроле в течение года.

Первичная комбинированная конечная точка (частота СС смерти, ИМ, инсульт и класс кровотечения  $\geq 2$  по шкале BARC через 12 месяцев) была достигнута с не меньшей эффективностью. У девятиста пяти пациентов (7 %) в группе управляемой деэскалации и у 118 пациентов (9 %) в контрольной группе ( $p$  не меньшей эффективности = 0,0004) имело место нежелательное явление. Управляемая деэскалация не привела к повышению комбинированного риска развития ишемических событий (2,5 % в группе деэскалации и 3,2 % в контрольной группе;  $p$  не меньшей эффективности = 0,0115), а также частоты кровотечений типа 2 или более тяжелых кровотечений по шкале BARC ((5 %) в группе деэскалации и 6 % в контрольной группе ( $p = 0,23$ )). Кумулятивная частота всех кровотечений (класс от 1 до 5 по шкале BARC) составила 9 % (114 событий) в группе управляемой деэскалации и 11 % (137 событий) в контрольной группе ( $p = 0,14$ ).

*Фибрилляция предсердий*

В исследовании ACTIVE-W и ACTIVE-A, которые были отдельными исследованиями в рамках программы ACTIVE, были включены пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП), которые имели по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий. Основываясь на критериях включения в исследование, врачи привлекали пациентов к исследованию ACTIVE-W, если они были кандидатами на получение терапии антагонистами витамина К (АВК) (например, варфарин). В исследование ACTIVE-A были включены пациенты, которые не могли получать АВК-терапию из-за противопоказаний или нежелания получать это лечение.

Исследование ACTIVE-W продемонстрировало, что антикоагулянтная терапия АВК была более эффективной, чем лечение клопидогрелом и АСК.

Исследование ACTIVE-A (n=7554) было многоцентровым рандомизированным двойным-слепым плацебо-контролируемым исследованием, в котором сравнивали клопидогрел 75 мг/сут + АСК (n=3772) с плацебо + АСК (n=3782). Рекомендуемая доза АСК составляла 75-100 мг/сут. Пациенты получали лечение в течение до 5 лет.

Пациенты, рандомизированные в программу ACTIVE, имели документально подтвержденную ФП, то есть постоянную форму ФП, или по меньшей мере 2 эпизода пароксизмальной ФП в течение последних 6 мес и, по крайней мере, один из таких факторов риска: возраст старше 75 лет или возраст 55-74 лет и либо сахарный диабет, требующий медикаментозного лечения, либо документально подтвержденный перенесенный инфаркт миокарда или документально подтвержденная коронарная болезнь сердца; лечение по поводу системной гипертензии; ранее перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или системная эмболия без поражения структур ЦНС, дисфункция левого желудочка с показателем фракции выброса левого желудочка < 45 % или документально подтвержденное заболевание периферических сосудов. Средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> составлял 2 (в пределах 0-6).

К основным критериям исключения пациентов из исследования относились документально подтвержденная пептическая язва в течение последних 6 мес, внутримозговое кровотечение в анамнезе, значительная тромбоцитопения (количество тромбоцитов < 50 x 10<sup>9</sup>/л); потребность в применении клопидогрела или пероральных антикоагулянтов (ПАК) или непереносимость какого-либо из этих 2 веществ.

Из пациентов, включенных в исследование ACTIVE-A, 73 % не могли получать АВК в связи с выводами врача из-за невозможности проведения мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), склонности к падениям или травмы головы, или наличия специфического фактора риска возникновения кровотечения; у 26 % пациентов решение врача основывалось на нежелании пациента получать АВК.

Среди пациентов было 41,8 % женщин. Средний возраст составлял 71 год, 41,6 % пациентов были в возрасте старше 75 лет. В общем 23 % больных получали антиаритмические средства, 52,1 % – блокаторы β-адренорецепторов, 54,6 % – ингибиторы АПФ и 25,4 % – статины.

Количество пациентов, достигших первичной конечной точки (время до первого возникновения инсульта, инфаркта миокарда, системной эмболии без поражения структур ЦНС или сосудистой смерти), составляла 832 (22,1 %) в группе пациентов, получавших клопидогрел + АСК, и 924 (24,4 %) в группе плацебо + АСК (относительное снижение риска на 11,1 %, 95 % ДИ 2,4-19,1 %; p=0,013), преимущественно благодаря значительному уменьшению количества случаев инсульта. Инсульт возник у 296 (7,8 %) пациентов, получавших клопидогрел + АСК, и 408 (10,8 %) пациентов, получавших плацебо + АСК (ОСР на 28,4 %; 95 % ДИ 16,8-38,3 %, p=0,00001).

### *Дети*

В ходе исследования с повышением доз среди 86 новорожденных или младенцев в возрасте до 24 мес, которые имели риск возникновения тромбоза (PICOLO), клопидогрел применяли в последовательных дозах 0,01, 0,1 и 0,2 мг/кг новорожденным и младенцам и в дозе 0,15 мг/кг только новорожденным. При дозе 0,2 мг/кг средний показатель ингибирования агрегации тромбоцитов равен 49,3 % (5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов), что было сопоставимо с таковым у взрослых, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут.

В ходе рандомизированного двойного-слепого исследования с параллельными группами (CLARINET) 906 детей (новорожденных и младенцев) с врожденным пороком сердца цианотичного типа, которым проводили паллиативную операцию по созданию системно-легочного артериального шунта, были рандомизированы для получения клопидогрела 0,2 мг/кг (n=467) или плацебо (n=439) с одновременным проведением сопутствующей базовой терапии к моменту проведения второго этапа операции. Среднее время между проведением паллиативной операции по созданию шунта и

первым введением исследуемого препарата составляло 20 дней. Примерно 88 % пациентов одновременно получали АСК (1-23 мг/кг/сут). Достоверных различий между группами по достижению первичной комбинированной конечной точки, которая состояла из случаев смерти, тромбоза шунта или проведения хирургического вмешательства на сердце до 120-го дня жизни после возникновения события, вызванного тромбозом, не наблюдалось и составило 89 [19,1 %] в группе клопидогрела и 90 [20,5 %] в группе плацебо. Наиболее частой нежелательной реакцией как в группе клопидогрела, так и в группе плацебо, было развитие кровотечения, однако достоверных различий между группами в частоте его возникновения выявлено не было. Во время дальнейшего долгосрочного периода наблюдения за побочными явлениями 26 пациентов, у которых шунт оставался на момент достижения 1-летнего возраста, получали клопидогрел до достижения 18-месячного возраста. Во время этого периода наблюдения профиль безопасности препарата не менялся.

В ходе исследований CLARINET и PICOLO применялся восстановленный раствор клопидогрела. В ходе исследования относительной биодоступности у взрослых восстановленный раствор клопидогрела продемонстрировал аналогичную степень и немного более высокую скорость абсорбции основного циркулирующего (неактивного) метаболита по сравнению с зарегистрированной таблетированной формой препарата.

## 5.2 Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

После однократного и повторного перорального приема в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается. Средние пиковые плазменные концентрации неизменённого клопидогрела (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после однократного перорального приема в дозе 75 мг) отмечались, примерно, через 45 минут после приема. Судя по выделяемым с мочой метаболитам клопидогрела, всасывание не менее чем 50%.

### Распределение

Клопидогрел и его основной циркулирующий в крови (неактивный) метаболит, образуют обратимую связь *in vitro* с протеинами человеческой плазмы (98% и 94% соответственно). Связывание *in vitro* является не насыщаемым в широком диапазоне концентраций.

### Биотрансформация

Клопидогрел подвергается интенсивному метаболизму в печени. *In vitro and in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя основными путями: один опосредован эстеразами и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (85% метаболитов, находящихся в кровотоке), другой опосредован различными цитохромами P450. Сначала клопидогрел метаболизируется до промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита, тиолового производного клопидогрела. Активный метаболит образуется в основном ферментом CYP2C19 при участии нескольких других CYP ферментов, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* этот путь метаболизма опосредован CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. *In vitro* активный тиоловый метаболит быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, подавляя тем самым агрегацию тромбоцитов.  $C_{max}$  активного метаболита увеличивается в 2 раза, как после однократной нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг, так и после приема поддерживающей дозы 75 мг в течение 4-х дней.  $C_{max}$  наблюдается примерно через 30-60 минут после приема.

### Элиминация

После приема клопидогрела, меченого-<sup>14</sup>C, приблизительно 50% выделяется с мочой и приблизительно 46% с каловыми массами в течение 120 часов после введения. После однократной пероральной дозы 75 мг период полувыведения клопидогрела составляет

приблизительно 6 часов. Период полувыведения основного циркулирующего в крови (неактивного) метаболита составляет 8 часов после однократного и повторного приёмов.

#### *Фармакогенетика*

CYP2C19 участвует в образовании, как активного метаболита, так и промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, как это было оценено в исследованиях агрегации тромбоцитов *ex vivo*, изменяются в зависимости от генотипа CYP2C19.

Аллель CYP2C19\*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 являются нефункциональными. Аллели CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 обуславливают большую часть аллелей со сниженной функцией у европейских (85%) и азиатских (99%) медленных метаболизаторов. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или сниженным метаболизмом встречаются менее часто и включают CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 и \*8. Пациенты со статусом медленного метаболизатора будут располагать носительством двух аллелей с утратой функции, как упоминалось выше. Опубликованная частота для CYP2C19 генотипов медленных метаболизаторов составляет приблизительно 2% для европейцев, 4% африканской расы и 14% китайского происхождения. Существуют тесты для определения CYP2C19 генотипа пациента.

В перекрестном исследовании с участием 40 здоровых добровольцев, по 10 в каждой из 4-х CYP2C19 групп метаболизаторов (ультрабыстрые, быстрые, средние и медленные) был оценен фармакокинетический и антитромбоцитарный эффект с приемом 300 мг с последующим 75 мг в сутки и 600 мг с последующим 150 мг в сутки клопидогрела, каждая в течении 5 дней (равновесное состояние). Существенных различий в экспозиции активного метаболита и в среднем подавлении агрегации тромбоцитов (ПАТ) между ультрабыстрыми, быстрыми и средними метаболизаторами не наблюдалось. У медленных метаболизаторов экспозиция активного метаболита была ниже на 63-71% по сравнению с быстрыми метаболизаторами. После применения дозового режима 300 мг/75 мг антитромбоцитарная ответная реакция была пониженной у медленных метаболизаторов, при этом среднее ПАТ (5 мкМ АДФ) составило 24% (24 часа) и 37 % (день 5) по сравнению с 39% ПАТ (24 часа) и 58% (день 5) быстрых метаболизаторов и 37% (24 часа) и 60% (день 5) - средних метаболизаторов. Когда медленные метаболизаторы были на режиме 600 мг/150 мг, экспозиция активного метаболита была больше, чем при режиме 300 мг/75 мг. Кроме того, ПАТ составила 32% (24 часа) и 61% (день 5), что было больше, чем у медленных метаболизаторов, находившихся на режиме 300 мг/75 мг, но аналогично другим группам метаболизаторов CYP2C19, находившимся на режиме 300 мг/75 мг. Соответствующий дозовый режим для этой популяции больных не был установлен.

Экспозиция активного метаболита была снижена на 28% у средних метаболизаторов и на 72% у медленных метаболизаторов, тогда как подавление агрегации тромбоцитов (5 мкМ АДФ) было снижено с разницей в ПАТ в 5,9% и 21,4%, соответственно, при сравнении с быстрыми метаболизаторами.

#### Особые популяции

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих особых популяциях неизвестна.

#### *Нарушение функции почек*

После повторных доз клопидогрела по 75 мг в день у пациентов с тяжёлым заболеванием почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) подавление агрегации тромбоцитов, вызываемой АДФ (аденозиндифосфат), было ниже (25 %), чем у здоровых субъектов, однако удлинение времени кровотечения было аналогичным тому, которое наблюдалось у здоровых субъектов, получавших по 75 мг клопидогрела в сутки. Кроме того, клиническая переносимость была хорошей у всех больных.

#### *Нарушение функции печени*

После повторных доз клопидогрела по 75 мг в день в течение 10 дней у больных с тяжёлым нарушением функции печени угнетение агрегации тромбоцитов, вызываемой АДФ, было аналогичным, наблюдавшемуся у здоровых субъектов. Среднее удлинение времени кровотечения в обеих группах тоже было аналогичным.

#### *Расовая принадлежность*

Преобладание аллелей CYP2C19, следствием которых является средний и плохой метаболизм CYP2C19, изменяется в зависимости от расы/этнической принадлежности. Для оценки клинических последствий влияния генотипа этого CYP на клинический исход явлений в литературе имеются лишь ограниченные данные, полученные на азиатских популяциях.

#### *Фармакодинамические эффекты*

Повторные дозы по 75 мг в сутки уже с первого дня приводили к значительному угнетению агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ. Ингибирующий эффект усиливался прогрессивно и достигал равновесного состояния через 3-7 дней. В стадии равновесного состояния средний уровень ингибирования, наблюдавшийся при дозе 75 мг в сутки, составлял от 40% до 60%. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходному уровню, как правило, через 5 дней после отмены лечения.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

Во время доклинических исследований на крысах и обезьянах-бабуинах, наиболее часто наблюдаемыми эффектами были изменения со стороны печени. Они появлялись при введении доз, которые приводили к концентрации клопидогрела в крови, почти в 25 раз превышающей концентрации, которые отмечаются у человека при клиническом применении дозы 75 мг клопидогрела в сутки, и были следствием действия препарата на ферменты, участвующие в печеночном метаболизме. При применении у человека терапевтических доз клопидогрела никакого влияния на ферменты, участвующие в печеночном метаболизме, не отмечалось.

При введении сверхвысоких доз клопидогрела крысам и обезьянам-бабуинам наблюдалась плохая желудочная переносимость препарата (возникал гастрит, эрозивные поражения желудка и/или рвота).

При введении клопидогрела мышам в течение 78 нед и крысам в течение 104 нед в дозах до 77 мг/кг/сут (что почти в 25 раз превышает концентрации, отмечаемые у человека при клиническом применении дозы 75 мг/сут) не получено никаких доказательств канцерогенного действия препарата.

Был проведен целый ряд исследований генотоксичности клопидогрела в условиях *in vitro* и *in vivo*, однако они не выявили ни одного генотоксического действия препарата.

Клопидогрел не влиял на репродуктивную функцию самцов и самок крыс, а также не оказывал тератогенного действия ни у крыс, ни у кроликов. При введении крысам в период лактации клопидогрел приводил к незначительной задержке развития потомства. Специальные фармакокинетические исследования с радиоактивно меченым клопидогрелом доказали, что исходное вещество и его метаболиты экскретируются с грудным молоком. Следовательно, нельзя исключить как непосредственного влияния препарата на потомство (незначительное токсическое действие), так и опосредованного воздействия (вследствие ухудшения вкусовых качеств молока).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Лактоза безводная

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон (тип А)

Грицерола дибегенат

Тальк

## **Оболочка OpraDry II 85П34669 Розовый:**

Спирт поливиниловый

Тальк

Титана диоксид (E171)

Макрогол 3350

Лецитин (E 322)

Железа оксид красный (E172)

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3 Срок годности**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **6.5 Форма выпуска и упаковка**

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку Alu/Alu.

По 2 или 4 контурные упаковки по 7 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

По 3 или 9 контурных упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

### **6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Отсутствуют

### **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Актавис Лтд., Зейтун, Мальта

B16 Vulebel Industrial Estate

Телефон: +(356) 21 693 533, +(356) 21 693 604

[e-mail: nfoactavis@actavis.com](mailto:nfoactavis@actavis.com)

### **7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 (A15E2P), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1,

БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж.

Телефон: (727)3251615;

e-mail: [info.tevakz@tevapharm.com](mailto:info.tevakz@tevapharm.com);

веб сайт: [www.kaz.teva](http://www.kaz.teva)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№017653

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 31.03.2011

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>