

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.01.2026 № 84
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18729/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КЛОПІДОГРЕЛЬ МАКЛЕОДС
(CLOPIDOGREL MACLEODS)

Склад:

діюча речовина: клопідогрель у вигляді клопідогрелю гідросульфату;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 75 мг клопідогрелю у вигляді клопідогрелю гідросульфату;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кремнію діоксид, олія рицинова гідрогенізована, диметикон; оболонка: Instacoat Universal Pink A05G30176 [гіпромелоза, макрогол, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172)].

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожевого кольору, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «L11» з одного боку та гладкі з іншого.

Фармакотерапевтична група. Кров та кровотворні органи. Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину. Код АТХ В01А С04.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Клопідогрель — це проліки. Один із метаболітів клопідогрелю є інгібітором агрегації тромбоцитів. Для утворення активного метаболіту, який пригнічує агрегацію тромбоцитів, клопідогрель повинен біотрансформуватися під дією ферментів цитохрому СYP 450. Активний метаболіт клопідогрелю селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його P2Y₁₂-рецепторами на поверхні тромбоцита та подальшу АДФ-індуковану активацію комплексу глікопротеїну ІІb/ІІІа і, таким чином, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Оскільки зв'язування є необоротним, тромбоцити, що вступили у взаємодію з клопідогрелем, залишаються зміненими впродовж усього періоду їхнього життя (який становить приблизно 7–10 днів), а відновлення нормального функціонування тромбоцитів відбувається зі швидкістю, яка відповідає швидкості оновлення тромбоцитів. Також пригнічується агрегація тромбоцитів, спричинена іншими агоністами, крім АДФ, за рахунок того, що препарат блокує активацію тромбоцитів вивільненням АДФ.

Оскільки активний метаболіт утворюється під дією ферментів цитохрому СYP 450, деякі з яких є поліморфними або пригнічуються іншими лікарськими засобами, не в усіх пацієнтів виникає достатнє пригнічення агрегації тромбоцитів.

Фармакодинамічні ефекти

З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг препарату виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3-м і 7-м 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.

Клінічна ефективність та безпека

Безпеку та ефективність клопідогрелю оцінювали у семи подвійно сліпих дослідженнях, у яких взяли участь понад 100 000 пацієнтів: дослідження CAPRIE — порівняння клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою (АСК); дослідження CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT та ACTIVE-A — порівняння клопідогрелю і плацебо, обидва — у комбінації з АСК та іншою стандартною терапією.

Інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, що сталися нещодавно, або встановлене захворювання периферичних артерій. У дослідження CAPRIE було включено 19 185 хворих на атеротромбоз, проявом якого був нещодавній ІМ (<35 днів тому), нещодавній ішемічний інсульт (від 7 днів до 6 місяців тому) або встановлене захворювання периферичних артерій (ЗПА). Пацієнти були рандомізовані для отримання клопідогрелю по 75 мг на добу або АСК 325 мг на добу, після чого вони перебували під спостереженням від 1 до 3 років. У підгрупі ІМ більшість пацієнтів отримували АСК у перші кілька днів після розвитку ІМ.

Клопідогрель порівняно з АСК достовірно знижував частоту розвитку нових ішемічних ускладнень (комбінована кінцева точка, яка складалася з ІМ, ішемічного інсульту і летального наслідку). При проведенні аналізу відповідно до призначеного на початку дослідження лікування було зареєстровано 939 випадків у групі клопідогрелю і 1020 випадків у групі АСК (відносне зниження ризику (ВЗР) = 8,7 % [95 % ДІ (довірчий інтервал): 0,2–16,4]; $p = 0,045$). Тобто на кожні 1000 пацієнтів, які лікувалися 2 роки, додатково приблизно 10 пацієнтів [ДІ: 0–20] уникали розвитку нового ішемічного ускладнення. Аналіз загальної летальності як вторинної кінцевої точки не виявив значних відмінностей між терапією клопідогрелем (5,8 %) і АСК (6 %).

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

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

Гострий коронарний синдром. У дослідження CURE було включено 12 562 пацієнти з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або ІМ без патологічного зубця Q), в яких за останні 24 години спостерігався напад болю в грудях або симптоми ішемії. У пацієнтів були зміни на ЕКГ, що свідчили про нову ішемію, або підвищення активності серцевих ферментів чи тропоніну I або T мінімум удвічі порівняно з верхньою межею норми. Хворі були рандомізовані для отримання клопідогрелю (навантажувальна доза — 300 мг, потім — 75 мг на добу, $n = 6259$) або плацебо ($n = 6303$), обидва — у комбінації з АСК (75–325 мг 1 раз на добу) та іншою стандартною терапією. Лікування тривало до 1 року. У дослідженні CURE 823 (6,6 %) пацієнти отримували також супутню терапію антагоністом глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa. Більше ніж 90 % пацієнтів отримували гепарини. Така супутня терапія статистично достовірно не впливала на відносну частоту виникнення кровотеч при лікуванні клопідогрелем і плацебо. Кількість пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки [серцево-судинна смерть (ССС), ІМ або інсульт], становила 582 (9,3 %) у групі клопідогрелю і 719 (11,4 %) — у групі плацебо. ВЗР = 20 % (95 % ДІ: 10–28 %; $p = 0,00009$) для групи клопідогрелю (17 % — при

консервативному лікуванні, 29 % — якщо пацієнтам проводилась черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика, зі встановленням стента або без, і 10 % — якщо їм проводилося аортокоронарне шунтування). Попередження розвитку нових серцево-судинних порушень (первинна кінцева точка) відбувалося з ВЗР, яке становило 22 % (ДІ: 8,6–33,4), 32 % (ДІ: 12,8–46,4), 4 % (ДІ: –26,9–26,7), 6 % (ДІ: –33,5–34,3) і 14 % (ДІ: –31,6–44,2) у періоди 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 і 9–12 місяців дослідження відповідно. Тобто через більш ніж 3 місяці лікування сприятливий ефект, що спостерігався у групі клопідогрелю + АСК, більше не зростає, а ризик крововиливів залишався (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

Сприятливий ефект клопідогрелю був продемонстрований незалежно від отримання невідкладного та довготривалого лікування іншими серцево-судинними препаратами (гепарин / низькомолекулярний гепарин, інгібітори глікопротеїнових рецепторів GРІІb/ІІІa, ліпідознижувальні препарати, бета-блокатори та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту [АПФ]). Ефективність клопідогрелю не залежала від дози АСК (75–325 мг 1 раз на добу).

У пацієнтів із гострим ІМ з підйомом сегмента ST оцінювали безпеку та ефективність застосування клопідогрелю у двох рандомізованих, плацебоконтрольованих, подвійно сліпих дослідженнях — CLARITY і COMMIT.

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

Первинної кінцевої точки досягли 15 % пацієнтів із групи, що отримувала клопідогрель, і 21,7 % із групи, що отримувала плацебо. Таким чином, абсолютне зниження склало 6,7 % і з

перевагою 36 % на користь клопідогрелю (95 % ДІ: 24–47 %; $p < 0,001$), в основному у зв'язку зі зменшенням випадків розвитку оклюзії артерії, пов'язаної з ІМ. Така перевага спостерігалася у всіх попередньо визначених підгрупах пацієнтів, розподілених за віком, статтю, локалізацією ІМ і видом отримуваної терапії (фібринолітиками або гепаринами).

Двофакторний дизайн дослідження COMPELL включав 45 852 пацієнти, у яких протягом останніх 24 годин спостерігалася виникнення симптомів, які дозволяли запідозрити ІМ, що підтверджується відхиленнями від норми показників ЕКГ (наприклад, підйом чи депресія сегмента ST або блокада лівої ніжки пучка Гіса). Пацієнти отримували клопідогрель (75 мг/добу, $n = 22\,961$) або плацебо ($n = 22\,891$) у комбінації з АСК (162 мг/добу) протягом 28 днів або до виписки з лікарні. Комбінованими первинними кінцевими точками був летальний наслідок з будь-якої причини і перший рецидив ІМ, інсульт або летальний наслідок. У групі пацієнтів було 27,8 % жінок, 58,4 % пацієнтів віком від 60 років (26 % — віком від 70 років) і 54,5 % пацієнтів, які отримували фібринолітики.

Клопідогрель статистично достовірно знижував відносний ризик розвитку летального наслідку з будь-якої причини на 7 % ($p = 0,029$) і відносний ризик комбінації рецидиву ІМ, інсульту або летального наслідку на 9 % ($p = 0,002$), при цьому відносно та абсолютне зниження становило 0,5 % і 0,9 % відповідно. Такий ефект спостерігався у пацієнтів різного віку і статі незалежно від прийому фібринолітиків протягом перших 24 годин.

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

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

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

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

До основних критеріїв виключення пацієнтів із дослідження належали документально підтверджена виразкова хвороба впродовж останніх 6 місяців; внутрішньомозкова кровотеча в анамнезі, серйозна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9$ /л); потреба у застосуванні клопідогрелю або пероральних антикоагулянтів (ПАК) або непереносимість будь-якої з цих двох речовин.

73 % пацієнтів, включених у дослідження ACTIVE-A, не могли отримувати АВК у зв'язку з висновками лікаря, через неможливість проведення моніторингу міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), внаслідок схильності до падіння чи травми голови або наявності специфічного фактора ризику виникнення кровотечі; щодо 26 % пацієнтів рішення лікаря ґрунтувалося на небажанні пацієнта отримувати АВК.

41,8 % пацієнтів становили жінки. Середній вік дорівнював 71 рік, 41,6 % пацієнтів були віком від 75 років. Загалом 23 % хворих отримували антиаритмічні засоби, 52,1 % — бета-блокатори, 54,6 % — інгібітори АПФ та 25,4 % — статини.

Кількість пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки (час до першого виникнення інсульту, ІМ, системної емболії без ураження структур ЦНС або летального наслідку), становила 832 (22,1 %) у групі пацієнтів, які отримували клопідогрель + АСК, та 924 (24,4 %) у групі плацебо + АСК (ВЗР = 11,1 %, 95 % ДІ 2,4–19,1 %; $p = 0,013$), насамперед через значне зниження частоти розвитку інсультів. Інсульти виникли у 296 (7,8 %) пацієнтів, які отримували клопідогрель + АСК, та 408 (10,8 %) пацієнтів, які отримували плацебо + АСК (ВЗР = 28,4 %; 95 % ДІ 16,8–38,3 %, $p = 0,00001$).

Діти. У дослідженні із підвищенням доз, що проводилося за участю 86 новонароджених або немовлят віком до 24 місяців із ризиком виникнення тромбозу (PICOLO), клопідогрель застосовували у послідовних дозах 0,01, 0,1 і 0,2 мг/кг новонародженим та немовлятам і в дозі 0,15 мг/кг — тільки новонародженим. При дозі 0,2 мг/кг середній показник інгібування агрегації тромбоцитів становив 49,3 % (5 мкМ АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів), що було порівняним із таким у дорослих, які отримували клопідогрель у дозі 75 мг на добу.

У рандомізованому подвійно сліпому дослідженні за участю паралельних груп (CLARINET) 906 дітей (новонароджених і немовлят) із вродженою вадою серця ціанотичного типу, яким проводилася паліативна операція зі створення системно-легеневого артеріального шунта, були рандомізовані для отримання клопідогрелю 0,2 мг/кг ($n = 467$) або плацебо ($n = 439$) із одночасним проведенням супутньої базової терапії до моменту проведення другого етапу операції. Середній час між проведенням паліативної операції зі створення шунта і першим введенням досліджуваного препарату становив 20 днів. Приблизно 88 % пацієнтів одночасно отримували АСК (від 1 до 23 мг/кг/добу). Достовірних відмінностей між групами щодо досягнення первинної комбінованої кінцевої точки, яка складалася з летальних випадків, тромбозу шунта або проведення хірургічного втручання на серці до 120-го дня життя після виникнення явища, спричиненого тромбозом, не спостерігалось: 89 [19,1 %] у групі клопідогрелю і 90 [20,5 %] у групі плацебо (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Найчастішою побічною реакцією як у групі клопідогрелю, так і у групі плацебо був розвиток кровотечі, проте достовірних відмінностей між групами щодо частоти її виникнення виявлено не було. Під час подальшого довгострокового періоду спостереження за побічними явищами 26 пацієнтів, у яких шунт залишався на момент досягнення однорічного віку, отримували клопідогрель до досягнення 18-місячного віку. Під час цього періоду спостереження профіль безпеки препарату не змінювався.

У дослідженнях CLARINET і PICOLO використовувався відновлений розчин клопідогрелю. У дослідженні відносної біодоступності у дорослих відновлений розчин клопідогрелю продемонстрував аналогічний ступінь і трохи вищу швидкість абсорбції основного циркулюючого (неактивного) метаболіту порівняно із зареєстрованою таблетованою формою препарату.

Фармакокінетика

Всмоктування. Після перорального прийому одноразової та багаторазових доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середня пікова концентрація незміненого клопідогрелю у плазмі крові (приблизно 2,2–2,5 нг/мл після одноразової дози 75 мг перорально) досягалася приблизно через 45 хв після прийому. Абсорбція становить не менше 50 % з огляду на екскрецію метаболітів клопідогрелю із сечею.

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

Метаболізм. Клопідогрель екстенсивно метаболізується у печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один — з участю естераз, що спричиняє гідроліз із утворенням неактивної похідної карбонової кислоти (яка становить 85 % усіх метаболітів, що

циркулюють у плазмі крові), а інший — із залучення ферментів системи цитохрому P450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тілова похідна — активний метаболіт. Цей активний метаболіт утворюється переважно за допомогою ферменту CYP2C19, за участю кількох інших ферментів системи CYP, таких як CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4. Активний метаболіт клопідогрелю (тілова похідна), який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Показник C_{\max} активного метаболіту є вдвічі вищим після прийому одноразової навантажувальної дози 300 мг клопідогрелю порівняно з тим, що спостерігається після чотириденного застосування підтримувальної дози 75 мг. C_{\max} досягається приблизно через 30–60 хвилин після прийому препарату.

Виведення. Через 120 годин після прийому всередину міченого ^{14}C -клопідогрелю у людини приблизно 50 % дози виводилося із сечею і приблизно 46 % — із калом. Після перорального прийому разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить приблизно 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює в крові, становить 8 годин після одноразового і багаторазового 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 є функціональним і забезпечує нормальний метаболізм, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 є нефункціональними та асоціюються зі зниженою метаболічною активністю. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 складають більшість алелів 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, зустрічаються у 2 % осіб європейського походження, 4 % осіб африканського походження та 14 % осіб китайського походження. Зараз існують тести, які дають змогу визначити генотип CYP2C19.

У перехресному дослідженні з участю 40 здорових добровольців, по 10 у кожній з чотирьох груп, що відповідають певному типу метаболізму CYP2C19 (надшвидкий, інтенсивний, проміжний та знижений), оцінювали фармакокінетику та антитромбоцитарні ефекти при застосуванні дози 300 мг із подальшим прийомом дози 75 мг на добу, а також дози 600 мг із подальшим прийомом дози 150 мг на добу. Кожен із цих видів лікування застосовували в цілому впродовж 5 днів (до досягнення стабільного стану). Не було виявлено суттєвих відмінностей у показниках концентрації активного метаболіту у крові та середніх показниках пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ) між особами із надшвидким, інтенсивним та проміжним метаболізмом. В осіб зі зниженим метаболізмом концентрація активного метаболіту у крові зменшилася на 63–71 % порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом. Після застосування режиму дозування 300 мг / 75 мг антитромбоцитарні ефекти в осіб зі зниженим метаболізмом були менш вираженими, при цьому середній показник ПАТ (5 мкМ АДФ) становив 24 % (24 години) і 37 % (день 5) порівняно з ПАТ 39 % (24 години) і 58 % (день 5) у осіб з інтенсивним метаболізмом та 37 % (24 години) і 60 % (день 5) у осіб із проміжним метаболізмом. Коли особам зі зниженим метаболізмом застосовували режим дозування 600 мг / 150 мг, концентрація активного метаболіту у крові була вищою, ніж при застосуванні режиму дозування 300 мг / 75 мг. Крім того, показники ПАТ становили 32 % (24 години) та 61 % (день 5) і були вищими, ніж у осіб зі зниженим метаболізмом, що отримували дози 300 мг / 75 мг, та подібними до показників у інших групах, виділених залежно від типу метаболізму CYP2C19, при застосуванні режиму дозування 300 мг / 75 мг. За

результатами досліджень клінічних ефектів належний режим дозування для цієї групи пацієнтів не був визначений.

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

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

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

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

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

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

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

Ниркова недостатність. Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелю на добу у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5–15 мл/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 у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було таким самим, як і у здорових добровольців. Середнє подовження часу кровотечі також було однаковим в обох групах.

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

Доклінічні дані з безпеки

Побічними ефектами, що найчастіше спостерігалися під час доклінічних досліджень на тваринах, були зміни з боку печінки. Вони з'являлися при введенні доз, що майже у 25 разів перевищували терапевтичну дозу 75 мг клопідогрелю на добу для людини, і були наслідком дії препарату на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі. При застосуванні терапевтичних доз клопідогрелю у людини жодного впливу на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі, не спостерігалася.

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

При введенні клопідогрелю мишам впродовж 78 тижнів та щурам впродовж 104 тижнів у дозах до 77 мг/кг на добу (що майже у 25 разів перевищували терапевтичну дозу 75 мг клопідогрелю на добу 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 препарату.

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).

Клінічні характеристики

Показання

Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

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

Транзиторна ішемічна атака (ТІА) середнього та високого ступеня ризику або малий ішемічний інсульт (ІІ)

Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з ТІА середнього та високого ступеня ризику (показник за шкалою ABCD2¹ ≥ 4) або малим ішемічним інсультом (показник за шкалою NIHSS² ≤ 3) протягом 24 годин після події ТІА або ІІ.

¹ Вік, артеріальний тиск, клінічні ознаки, тривалість та діагноз цукрового діабету.

² Шкала інсульту Національного інституту здоров'я (США).

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам із 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 «Фармакологічні властивості».

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

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

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування лікарського засобу Клопідогрель Маклеодс із пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу не змінює фармакокінетичний профіль S-варфарину або МНВ 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 П₂/П₁а. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори глікопротеїнових рецепторів П₂/П₁а (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). АСК не змінює інгібіторної дії клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК 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 препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, клопідогрель і АСК сумісно застосовували до 1 року (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Гепарин. За даними клінічного дослідження, проведеного з участю здорових добровольців, клопідогрель не потребував корегування 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 була досліджена у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда. Частота розвитку клінічно значущих кровотеч була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину з АСК (див. розділ «Побічні реакції»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У процесі 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 НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Необхідно з обережністю одночасно застосовувати СІЗЗС з клопідогрелем через те, що СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик виникнення кровотеч.

Одночасне застосування інших препаратів. Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією СYP2C19, 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 СYP2C19 (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать: омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, карбамазепін та ефавіренц.

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

За результатами обсерваційних та клінічних досліджень отримано суперечливі дані щодо клінічних наслідків цих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних явищ. Як запобіжний захід, не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол (див. розділ «Особливості застосування»).

Менш виражене зниження концентрації метаболіту у крові спостерігалось при застосуванні пантопразолу або лансопразолу.

При одночасному застосуванні пантопразолу в дозі 80 мг 1 раз на добу концентрації активного метаболіту у плазмі крові 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 вироблення кислоти у шлунку, такі як H₂-блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Було проведено ряд клінічних досліджень із клопідогрелем та іншими препаратами для вивчення потенційних фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій. Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася майже 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.

Дані, отримані у процесі досліджень мікросом печінки людини, свідчать про те, що карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це може підвищувати рівень у плазмі крові таких лікарських засобів, як *фенітоїн* і *толбутамід*, а також *НПЗП*, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9. Незважаючи на це, результати дослідження CAPRIE свідчать, що фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

Лікарські засоби, які є субстратами ферменту CYP2C8. Було показано, що клопідогрель збільшує експозицію репаглініду у здорових добровольців. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що це збільшення експозиції репаглініду обумовлене інгібуванням ферменту CYP2C8 глюкуронідним метаболітом клопідогрелю. З огляду на ризик збільшення концентрації у плазмі крові одночасне застосування клопідогрелю та лікарських засобів, які виводяться з організму переважно за допомогою метаболізму, опосередкованого ферментом CYP2C8 (таких як 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 проводилися. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях клопідогрелю, застосовували одночасно інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень

холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (зокрема інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa, без ознак клінічно значущої побічної дії.

Як і у разі застосування інших пероральних інгібіторів P2Y₁₂, одночасне застосування опіїдних агоністів може затримати та зменшити абсорбцію клопідогрелю, ймовірно через уповільнене випорожнення шлунка. Клінічна значущість цього невідома. Слід розглянути застосування парентерального антитромбоцитарного засобу пацієнтам з гострим коронарним синдромом, які потребують одночасного введення морфіну або інших агоністів опіїдів.

Розувастатин. Було виявлено, що після прийому клопідогрелю в дозі 300 мг у пацієнтів експозиція розувастатину збільшується у 2 рази (AUC) та у 1,3 раза (C_{max}), а після повторного прийому клопідогрелю в дозі 75 мг експозиція розувастатину збільшується в 1,4 раза (AUC) без впливу на C_{max} .

Бустерна антиретровірусна терапія. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують бустерну антиретровірусну терапію (АРТ), високий ризик виникнення судинних явищ. Суттєво знижене інгібування тромбоцитів спостерігалось у пацієнтів з ВІЛ, які отримували АРТ, підсилену ритонавіром або кобіцистатом. Хоча клінічна значущість цих даних не визначена, отримано спонтанні повідомлення про ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували АРТ, підсилену ритонавіром, і які перенесли повторні оклюзійні явища після деобструкції або тромботичні явища на тлі схеми лікування ударними дозами клопідогрелю. При одночасному застосуванні клопідогрелю та ритонавіру можливе зниження середнього інгібування тромбоцитів. Таким чином, слід відмовлятися від одночасного застосування клопідогрелю з бустерною АРТ.

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 лікарського засобу спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 і СІЗЗС, а також інші лікарські засоби, такі як пентоксифілін, застосування яких супроводжується підвищенням ризику геморагічних явищ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Через підвищений ризик кровотечі не рекомендується потрійна антитромбоцитарна терапія (клопідогрель + АСК + дипіридамо́л) для вторинної профілактики інсульту у пацієнтів з гострим некардіоемболічним ішемічним інсультом або ТІА (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Необхідно уважно стежити за проявами у пацієнтів симптомів кровотечі, у тому числі 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 обережно застосовувати пацієнтам із 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 пацієнти повинні повідомляти лікаря про кожен випадок незвичної (за місцем чи тривалістю) кровотечі.

Застосування навантажувальної дози 600 мг клопідогрелю не рекомендується пацієнтам з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST та віком ≥ 75 років у зв'язку з підвищеним ризиком кровотеч у цій групі.

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, тому потребує негайного лікування, у тому числі проведення плазмаферезу.

Набута гемофілія. Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У разі підтвердженого окремого збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання про діагностування набутої гемофілії повинно бути розглянуто. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати належне лікування, застосування клопідогрелю таким пацієнтам слід припинити.

Нещодавно перенесений ішемічний інсульт. Початок лікування:

- Пацієнтам з гострим малим ІІ або з ТІА середнього та високого ступеня ризику подвійну антиагрегантну терапію (клопідогрель та АСК) слід розпочинати не пізніше ніж через 24 години після початку явища.
- Немає даних щодо співвідношення користь/ризик короткострокової подвійної антиагрегантної терапії для пацієнтів з гострим малим ІІ або ТІА середнього та високого ступеня ризику з (нетравматичним) внутрішньочерепним крововиливом в анамнезі.
- Пацієнтам з малим ІІ монотерапію клопідогрелем слід розпочинати лише через 7 днів після настання явища.

Пацієнти з малим ІІ (показник за шкалою NIHSS > 4). Зважаючи на відсутність даних, використання подвійної антитромбоцитарної терапії не рекомендоване (див. розділ «Показання»).

Пацієнти з нещодавнім малим ІІ або з ТІА середнього та високого ступеня ризику, яким призначене або планується інтервенційне втручання. Немає даних, які підтверджують доцільність застосування подвійної антиагрегантної терапії пацієнтам, яким показане проведення каротидної ендартеректомії або внутрішньосудинної тромбектомії, або пацієнтам, яким планується проведення тромболілізу або антикоагулянтної терапії. Подвійна антиагрегантна терапія в цих ситуаціях не рекомендована.

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 при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелю. Зараз існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта.

Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, застосування препаратів, 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. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»; перелік інгібіторів CYP2C19 наведено у розділі «Фармакокінетика»).

Очікується, що застосування лікарських засобів, що індують активність CYP2C19, призведе до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю та до посилення ризику кровотечі. Як запобіжний захід, слід уникати одночасного застосування сильних індукторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Субстрати ферменту CYP2C8. Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам, які отримують одночасно клопідогрель та лікарські засоби, що є субстратами ферменту CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехресна гіперчутливість до тієнопіридинів. Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну гіперчутливість до тієнопіридинів. Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до тяжких алергічних реакцій, таких як висипання, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які мали в анамнезі алергічні реакції і/або гематологічні реакції на один тієнопіридин, можуть мати підвищений ризик розвитку тієї ж або іншої реакції на інший тієнопіридин. Рекомендується моніторинг щодо наявності ознак гіперчутливості у пацієнтів з відомою алергією на тієнопіридини.

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

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

Допоміжні речовини. Таблетки лікарського засобу Клопідогрель Маклеодс містять лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат.

Також таблетки лікарського засобу Клопідогрель Маклеодс містять олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Утилізація. Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи потрібно знищити відповідно до чинних вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати лікарський засіб вагітним жінкам (запобіжний захід).

Досліди на тваринах не виявили прямого або опосередкованого негативного впливу на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток (див. вище підрозділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Годування груддю. Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується у грудне молоко, тому під час лікування препаратом Клопідогрель Маклеодс годування груддю слід припинити.

Фертильність. Під час досліджень на лабораторних тваринах не було виявлено негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

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

Спосіб застосування та дози

Дорослі, у т. ч. пацієнти літнього віку. Клопідогрель Маклеодс приймати по 75 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або ІМ без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг або 600 мг. Навантажувальна доза 600 мг може бути застосована пацієнтам віком до 75 років у разі, коли необхідне черезшкірне коронарне втручання (див. розділ «Особливості застосування»). Лікування клопідогрелем слід продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з АСК у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування вищих доз АСК підвищує ризик кровотечі, не рекомендується перевищувати дозу АСК 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.

Хворим із гострим ІМ з підйомом сегмента ST клопідогрель приймати 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 хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від застосування комбінації клопідогрелю з АСК понад чотири тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Дорослі пацієнти з ТІА середнього та високого ступеня ризику або з малим ішемічним інсультом

Дорослим пацієнтам з ТІА середнього та високого ступеня ризику (показник за шкалою ABCD2 ≥ 4) або з малим ІІ (показник за шкалою NIHSS ≤ 3) необхідно отримувати навантажувальну дозу клопідогрелю 300 мг, а потім продовжувати лікування дозою 75 мг клопідогрелю один раз на добу та АСК у дозі 75–100 мг один раз на добу. Лікування клопідогрелем та АСК слід розпочинати протягом 24 годин після події та продовжувати протягом 21 дня з подальшою антиагрегантною монотерапією.

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

У разі пропуску прийому дози:

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

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

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

Діти. Лікарський засіб не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності клопідогрелю 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 до фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. При необхідності негайного корегування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена шляхом переливання тромбоцитарної маси.

Побічні реакції

Короткий опис профілю безпеки

Безпека застосування клопідогрелю досліджена у більш ніж 44 000 пацієнтів, які взяли участь у клінічних дослідженнях (з них у більше ніж 12 000 осіб курс лікування тривав 1 рік і довше). Клінічно значущі побічні дії, що спостерігалися у дослідженнях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT та ACTIVE-A, описані нижче. У дослідженні CAPRIE дія клопідогрелю у дозі 75 мг на добу загалом була порівнянною з дією АСК у дозі 325 мг на добу незалежно від віку, статі чи раси хворих.

Крім даних клінічних досліджень, враховувались дані про побічні реакції під час застосування препарату у клінічній практиці.

Кровотеча була найпоширенішою побічною реакцією, що спостерігалася як у клінічних дослідженнях, так і у постмаркетинговому періоді, під час яких вона найчастіше виникала у перший місяць лікування.

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

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

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

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

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

Перелік побічних реакцій

Побічні ефекти, які спостерігалися під час клінічних досліджень або при застосуванні лікарського засобу у клінічній практиці, наведено у таблиці нижче. Побічні реакції розподілені за системами органів, частота їх виникнення визначена таким чином: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома. У межах кожного класу системи органів побічні ефекти зазначені у порядку зниження їх тяжкості.

Системи органів	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко, частота невідома (позначено «*»)
З боку крові та лімфатичної системи		Тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія	Нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію	ТТП (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія

З боку серця				Синдром Коуніса (вазоспастична алергічна стенокардія / алергічний інфаркт міокарда) як наслідок реакції підвищеної чутливості до клопідогрелю*
З боку імунної системи				Сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна гіперчутливість до тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»)*, аутоімунний інсуліновий синдром, що може призвести до тяжкої гіпоглікемії, особливо у пацієнтів з підтипом HLA DRA4
Психічні розлади				Галюцинації, сплутаність свідомості
З боку нервової системи		Внутрішньо-черепні кровотечі (у деяких випадках — з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення		Зміна смакового сприйняття, агевзія
З боку органів зору		Крововилив у ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна)		
З боку органів слуху та лабіринту			Вертиго	

З боку судин	Гематома			Тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Носова кровотеча			Кровотечі респіраторних шляхів (кровохаркання, легенева кровотеча), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія
З боку шлунково-кишкового тракту	Шлунково-кишкова кровотеча діарея, абдомінальний біль, диспепсія	Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм	Ретроперитонеальний крововилив	Шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит
З боку гепатобіліарної системи				Гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки
З боку шкіри та підшкірних тканин	Підшкірний крововилив	Висипання, свербіж, внутрішньо-шкірні крововиливи (пурпура)		Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона, мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГТЕП), ангіоневротичний набряк, кропив'янка, медикаментозний

				синдром гіперчутливості, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), еритематозні або ексfolіативні висипання, екзема, плоский лишай
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			Гінекомастія	
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини				Кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів		Гематурія		Гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові
Загальні розлади та реакції у місці введення препарату	Кровотеча у місці ін'єкції			Гарячка
Відхилення в результатах лабораторних досліджень		Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів		

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання

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

Упаковка. По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія.

Дата останнього перегляду. 22.01.2026