

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЛАТОГРІЛ® (PLATOGREL®)

Склад:

діюча речовина: клопідогрель (clopidogrel);

1 таблетка містить клопідогрелю бісульфату у перерахуванні на клопідогрель 75 мг;

допоміжні речовини: повідон К-30, маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, олія рицинова гідрогенізована, заліза оксид червоний (Е 172); покриття Opadry Y-1-7000 білий: гіпромелоза, поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою рожевого кольору, круглої форми, двоопуклі та гладенькі з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину.

Код АТХ В01А С04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Клопідогрель належить до проліків, один із метаболітів якого 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 тромбоциту та подальшу АДФ-індуковану активацію комплексу глікопротеїну ІІb/ІІІa 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 вивільненим 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 і 7 днями. При рівноважному 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.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після перорального прийому одноразової та багаторазових доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середні пікові концентрації незміненого клопідогрелю у плазмі (близько 2,2–2,5 нг/мл після однократної дози 75 мг перорально) досягалися 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 відбувається з участю естераз та призводить до гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (яке становить 85 % від усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі крові), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому P450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолове похідне клопідогрелю – 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 (тіолове похідне), який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів. Показник C_{max} для активного метаболіту є вдвічі вищим після прийому одноразової навантажувальної дози 300 мг клопідогрелю порівняно із тим, що спостерігається після 4-денного застосування підтримувальної дози 75 мг. C_{max} досягається приблизно через 30–60 хвилин після прийому препарату.

Виведення.

Через 120 годин після прийому внутрішньо міченого ^{14}C -клопідогрелю у людини приблизно 50

% дози виводилося із сечею і близько 46 % із калом. Після перорального прийому разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює в крові, становить 8 годин після однократного і багатократного застосування препарату.

Фармакогенетика.

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

Алель CYP2C19*1 відповідає повністю функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідають нефункціонуючому метаболізму. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 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 із опублікованими даними, генотипи CYP2C19, які відповідають зниженому метаболізму, зустрічаються у 2 % представників європеїдної раси, 4 % пацієнтів негроїдної раси та 14 % пацієнтів китайської національності. Зараз існують тести, які дають змогу визначити генотип CYP2C19.

У перехресному дослідженні з участю здорових добровольців, 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) і 61 % (день 5), які були вищими, ніж у осіб зі зниженим метаболізмом, що отримували дози 300 мг/75 мг, та подібними до показників, отриманих 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, є дані, 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.

Є дані, що при застосуванні клопідогрелю в осіб із проміжним та зниженим метаболізмом показники частоти виникнення серцево-судинних порушень (летальний наслідок, інфаркт

міокарда та інсульт) або тромбозу стентів були значно вищі, ніж в осіб із інтенсивним метаболізмом. За іншими даними, частота виникнення серцево-судинних порушень достовірно не відрізнялася залежно від особливостей метаболізму.

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

Особливі категорії пацієнтів.

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/на хвилину) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %) порівняно із таким же ефектом у здорових добровольців, а час кровотечі був подовжений майже так само, як і у здорових добровольців, які отримували 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість була хорошою в усіх пацієнтів.

Печінкова недостатність.

Після регулярного прийому 75 мг клопідогрелю на добу впродовж 10 днів пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було таким самим, як і у здорових добровольців. Середнє подовження часу кровотечі також було однаковим в обох групах.

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

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;

- 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 ході 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 із ТІА середнього та високого ступеня ризику (показник за шкалою ABCD²^{1 3 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.

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-якої з допоміжних речовин препарату.

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 з клопідогрелем вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти.

Одночасне застосування клопідогрелю з 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 міжнародне нормалізоване співвідношення

(МНС) у пацієнтів, які впродовж тривалого часу отримують лікування варфарином, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa.

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

Інші антиагреганти.

Одночасне застосування антитромбоцитарних лікарських засобів підвищує ризик кровотечі через адитивний ефект. Негайно оцініть будь-які ознаки або симптоми крововтрати, якщо пацієнтів лікують одночасно іншими антиагрегантами (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 наявними даними, клопідогрель не потребував коригування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючої дії клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Тромболітичні засоби.

Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та гепаринів була досліджена за участю 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).

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 препарату з іншими НПЗП. Тому необхідно бути обережними при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС).

Необхідно з обережністю одночасно застосовувати СІЗЗС з клопідогрелем через те, що СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик виникнення кровотеч.

Одночасне застосування інших лікарських засобів.

Індуктори CYP2C19.

Оскільки клопідогрель метаболізується частково за допомогою CYP2C19, очікується, що застосування лікарських засобів, які індуюють активність цього ферменту, призведе до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю.

Рифампіцин сильно індукує CYP2C19, що призводить як до підвищеного рівня активного метаболіту клопідогрелю, так і до інгібування тромбоцитів, що, зокрема, може посилити ризик кровотечі. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування із клопідогрелем сильних індукторів CYP2C19 (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори CYP2C19.

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

До препаратів, які є сильними або помірними інгібіторами CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, карбамазепін та ефавіренц.

Інгібітори протонної помпи (ІПП).

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 у 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 і езомепразол. Дані щодо клінічних наслідків цих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних подій є суперечливими. Як запобіжний захід не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол (див. розділ «Особливості застосування»).

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

При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу концентрації активного метаболіту у плазмі 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, наприклад, H₂-блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Бустерна антиретровірусна терапія.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують бустерну антиретровірусну терапію (АРТ), високий ризик виникнення судинних подій.

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 події на фоні 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.

Комбінація з іншими лікарськими засобами.

Було проведено ряд клінічних досліджень з 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 практично незмінною при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом* та *естрогеном*.

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

Антацидні засоби.

Не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Результати дослідження свідчать, що *фенітоїн* і *толбутамід*, які метаболізуються за допомогою ферменту CYP2C9, 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 концентрацій в 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 відомо, що у пацієнтів, які одночасно з клопідогрелем застосовували інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa, не відзначалося клінічно значущої побічної дії.

Як і у разі застосування інших пероральних інгібіторів P2Y₁₂, одночасне застосування

опіюваних агоністів може потенційно 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 опіюваних.

Розувастатин.

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

Особливості застосування.

Загальний ризик кровотечі та гематологічних розладів.

Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід застосовувати з обережністю пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі.

Фактори ризику кровотечі включають травми, хірургічне втручання або інші патологічні стани, одночасне застосування інших лікарських засобів (наприклад, антикоагулянтів, включаючи гепарин; антиагрегантів, включаючи пентоксифілін та інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa; НПЗП, які застосовуються на постійній основі, включаючи інгібітори ЦОГ-2 та АСК; селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС); потужних індукторів CYP2C19, або інші лікарські засоби, застосування яких супроводжується підвищенням ризику геморагічних явищ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж зазвичай, і що 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 ³ 75 років у зв'язку з

підвищеним ризиком кровотеч у цій групі.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП).

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

Набута гемофілія.

Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У разі підтвердженого окремого збільшення АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання про діагностування набутої гемофілії повинно бути розглянуто. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом спеціаліста 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 події.
- 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 немалим ІІ монотерапію клопідогрелем слід розпочинати лише через 7 днів після настання події.

Пацієнти з немалим 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 показано проведення каротидної ендартеректомії або внутрішньосудинної тромбектомії, або пацієнтам, яким планується проведення тромболісису 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,

то 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 індуюють активність CYP2C19, призведе до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю та може посилити ризик кровотечі. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування із клопідогрелем 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 тієнопіридинів.

Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну гіперчутливість тієнопіридинів (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до тяжких алергічних реакцій, таких як висипання, набряк Квінке, або гематологічних перехресних 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 препарат 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

Платогріл⁰ містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Особливі застереження щодо видалення залишків та відходів

Будь-який невикористаний препарат або відходи потрібно знищити відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

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

Період годування груддю.

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко жінки. Дослідження на тваринах показали, що він екскретується у грудне молоко, тому під час застосування препарату Платогріл⁰ годування груддю слід припинити.

Фертильність.

Дослідження на тваринах не виявили 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 іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку.

Платогріл⁰ приймати перорально по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі.

У пацієнтів із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда 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 продовжити дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих 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 інфарктом міокарда 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

вивчали.

Дорослі пацієнти з ТІА середнього та високого ступеня ризику або малим ІІ.

Дорослі пацієнти з ТІА середнього та високого ступеня ризику (показник за шкалою ABCD2 \geq 4) або малим ІІ (показник за шкалою NIHSS \leq 3) повинні 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 починати протягом 24 годин після події та продовжувати протягом 21 дня з подальшою антиагрегантною монотерапією.

Пацієнтам із фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в одноразовій 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 дози:

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

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

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

Діти.

Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки немає даних щодо ефективності застосування препарату для цієї вікової категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми: може спостерігатися подовження часу кровотечі з подальшими ускладненнями.

Лікування: симптоматичне.

Антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. При необхідності негайного корегування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена шляхом переливання тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

Найпоширенішою побічною реакцією, зафіксованою в клінічних та постмаркетингових дослідженнях, була кровотеча, найчастіше вона виникала у перший місяць лікування.

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

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

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

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

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

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

З боку органів слуху та лабіринту. Рідко: вертиго (запаморочення).

З боку серця. Частота невідома: синдром Коуніса («вазоспастична алергічна стенокардія» або «алергічний інфаркт міокарда») у контексті реакції гіперчутливості, спричиненої клопідогрелем.

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

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

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

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Часто: підшкірний крововилив/утворення синців. Нечасто: висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура). Дуже рідко: бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP)), ангіоневротичний набряк, макулопапульозне, еритематозне або ексфоліативне висипання, кропив'янка, екзема,

червоний плоский лишай, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром).

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

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

Загальні порушення. Часто: кровотечі у місці ін'єкції. Дуже рідко: гарячка.

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

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

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 їх 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.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 2 або по 4, або по 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

або

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

або

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.