

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЛАГРИЛ®

(PLAGRIL)

Склад:

діюча речовина: клопідогрел;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить клопідогрелу бісульфату еквівалентно клопідогрелу 75 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, олія рицинова гідрогенізована, Орадрю pink 03В54202 (гіпромелоза, макрогол, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі рожевого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, із надписом «CD» з одного боку та «75» з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину.

Код АТХ В01А С04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Клопідогрел – це протіагgregаційний препарат. Один із метаболітів клопідогрелу є інгібітором агрегації тромбоцитів. Для утворення активного метаболіту, який пригнічує агрегацію тромбоцитів, клопідогрел повинен біотрансформуватися під дією ферментів цитохрому СYP 450. Активний метаболіт клопідогрелу селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його P2Y₁₂-рецепторами на поверхні тромбоцита та подальшу АДФ-індуковану активацію комплексу глікопротеїну IIb/IIIa 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-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.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому разової та багаторазових кратних доз 75 мг на добу клопідогрел швидко всмоктується. Середні пікові концентрації у плазмі крові незміненого клопідогрелу (близько 2,2-2,5 нг/мл після одноразової дози 75 мг перорально) досягалися приблизно через 45 хв після прийому дози. Абсорбція становить не менше 50 % за даними екскреції метаболітів клопідогрелу із сечею.

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

Метаболізм. Клопідогрел екстенсивно метаболізується у печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається з участю естераз та призводить до гідролізу з утворенням неактивної похідної карбонової кислоти (яка становить 85 % від усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі крові), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому P450. Спочатку клопідогрел перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрел. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелу утворюється тіолова похідна – активний метаболіт. *In vitro* цей метаболічний шлях опосередкований ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 та CYP2B6. Активний метаболіт клопідогрелу (тіолова похідна), що був виділений *in vitro*, швидко та незворотно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Показник C_{\max} для активного метаболіту є вдвічі вищим після прийому разової навантажувальної дози 300 мг клопідогрелу 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 внутрішньо міченого ^{14}C -клопідогрелу у людини приблизно 50 % дози виводилося із сечею і приблизно 46 % – із калом. Після перорального прийому разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелу становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює у 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-клопідогрелу. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелу 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 відповідальні за більшість алелів, що ослаблюють функцію, у пацієнтів європеїдної (85 %) та монголоїдної (99 %) рас зі зниженим метаболізмом. Інші алелі, асоційовані з відсутнім або ослабленим метаболізмом, зустрічаються значно рідше. До них належать CYP2C19*4, *5, *6, *7, та *8. Пацієнт зі зниженим метаболізмом має два нефункціональних алелі, як зазначено вище. Згідно з опублікованими даними генотипи CYP2C19, що відповідають зниженому метаболізму, зустрічаються у 2 % пацієнтів європеїдної раси, 4 % пацієнтів негроїдної раси та 14 % пацієнтів китайської національності. Зараз існують тести, які дозволяють визначити генотип CYP2C19.

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

Ниркова недостатність. Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелу на добу пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5-15 мл/хв) інгібування

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

Печінкова недостатність. Після регулярного прийому 75 мг клопідогрелу 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, що 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 з точки зору клінічних результатів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

· у 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;

у 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 пацієнтів, які перенесли черезшкірну коронарну ангіопластику (включаючи пацієнтів, яким встановлено стент), або пацієнтів, які отримують медикаментозне лікування та яким показана тромболітична / фібринолітична терапія.

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

Клопідогрел у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з ТІА середнього та високого ступеня ризику (показник за шкалою ABCD¹ ≥ 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 діагнози цукрового діабету.

² Шкала інсульту Національного інституту здоров'я.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрел 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 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 клопідогрелу з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелу 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 клопідогрелу та варфарину збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa. Клопідогрел слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). АСК не змінює інгібіторної дії клопідогрелу на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрел 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 клопідогрелу. 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, клопідогрел і АСК сумісно застосовували до 1 року (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Гепарин. За даними клінічного дослідження, проведеного з участю здорових добровольців, клопідогрел не потребував корегування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючої дії клопідогрелу 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 клопідогрелу, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та гепарину була досліджена у хворих 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 клопідогрелу 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, оскільки СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик виникнення кровотеч.

Одночасне застосування інших препаратів.

Індуктори CYP2C19. Оскільки клопідогрел метаболізується до свого активного метаболіту частково за допомогою CYP2C19, очікується, що застосування лікарських засобів, що індукують активність цього ферменту, призведе до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелу.

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

Інгібітори CYP2C19. Оскільки клопідогрел перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, що знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелу 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 у межах 12 годин між прийомами цих двох препаратів знижував концентрацію активного метаболіту у крові на 45 % (навантажувальна доза) і 40 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримуюча доза). Очікується, що в аналогічну взаємодію з клопідогрелем вступатиме й езомепразол.

За результатами обох (обсерваційного та клінічного) випробувань отримані суперечливі дані щодо клінічних наслідків цих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних подій. Як запобіжний захід не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Немає доказів того, що інші лікарські засоби, які зменшують продукування кислоти у шлунку, наприклад H₂-блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелу.

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 тлі схеми лікування ударними дозами клопідогрелу. При одночасному застосуванні клопідогрелу та ритонавіру можливе зниження середнього інгібування тромбоцитів. Таким чином, слід відмовлятися від одночасного застосування клопідогрелу 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 клопідогрелу одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелу залишилася майже незміненою 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 клопідогрелу.

Карбоксильні метаболіти клопідогрелу можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це може потенційно підвищувати рівні у плазмі крові таких лікарських засобів як *фенітоїн* і *толбутамід* та *НПЗП*, що 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 клопідогрел збільшує експозицію репаглініду у здорових добровольців. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що це збільшення експозиції репаглініду обумовлене інгібуванням ферменту CYP2C8 глюкуронідним метаболітом клопідогрелу. З огляду на ризик збільшення концентрації у плазмі крові одночасне застосування клопідогрелу та лікарських засобів, які виводяться з організму переважно за допомогою метаболізму, опосередкованого ферментом CYP2C8 (таких як репаглілід, паклітаксел), потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження щодо взаємодії клопідогрелу з лікарськими засобами, які зазвичай призначають хворим на атеротромбоз, не проводилися. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях клопідогрелу, застосовували одночасно 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, без ознак клінічно значущої побічної дії.

Як і у разі застосування інших пероральних інгібіторів P2Y₁₂, одночасне застосування опіюїдних агоністів може потенційно затримати та зменшити абсорбцію клопідогрелу, 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 опіюїдів.

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

Особливості застосування.

Кровотеча та гематологічні розлади. Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать

про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрел слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтам АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну Пб/ІІа або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2, або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), або потужні індуктори СYP2C19, або 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 (клопідогрел АСК дипіридамолом) для вторинної профілактики інсульту у пацієнтів з гострим некардіоеMBOLічним ішемічним інсультом або ТІА (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Необхідно уважно стежити за проявами у хворих симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці та хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелу з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У випадку 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 клопідогрел, перед призначенням їм будь-якої операції або перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрел подовжує тривалість кровотечі, тому його слід з обережністю 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 вони повинні повідомляти лікаря про кожен випадок незвичної (за місцем або тривалістю) кровотечі.

Застосування навантажувальної дози 600 мг клопідогрелу 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.

Через обмежені клінічні дані щодо застосування навантажувальної дози клопідогрелу 600 мг пацієнтам віком ≥ 75 років з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST та черезшкірним коронарним втручанням і підвищеним ризиком кровотечі слід розглядати лише після індивідуальної оцінки лікарем ризику кровотечі у пацієнта.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП). Дуже рідко спостерігалися випадки ТТП після застосування клопідогрелу, 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 і проведення плазмаферезу.

Набута гемофілія. Повідомлялось про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелу. У випадках підтвердженого ізольованого 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 лікування, застосування клопідогрелу слід припинити.

Нещодавно перенесений ішемічний інсульт.

Початок лікування

- Пацієнтам з гострим малим ішемічним інсультом або з ТІА середнього та високого ступеня ризику подвійну антиагрегантну терапію (клопідогрел 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 тромболізу 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 клопідогрелу у плазмі крові та менш виражений антитромбоцитарний ефект при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелу. Існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта.

Оскільки клопідогрел перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, що знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелу 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 індукують активність CYP2C19, призведе до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелу та може посилити ризик 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 клопідогрел 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 клопідогрел, тиклопідин, прасугрель), оскільки 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 в минулому 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. Рекомендований моніторинг щодо наявності ознак гіперчутливості у пацієнтів з відомою алергією на тієнопіримідини.

Порушення функції нирок. Терапевтичний досвід застосування клопідогрелу пацієнтам із 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 клопідогрел слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини. Плагрил⁰ містить олію рицинову гідрогенізовану, що може спричиняти розлади 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. Через відсутність клінічних даних щодо застосування клопідогрелу у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

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

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

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та пацієнти літнього віку.

Препарат застосовують по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі.

У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем слід 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 більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, не рекомендується перевищувати дозу АСК 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати 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:

- пацієнти, які отримують медикаментозне лікування, яким показана тромболітична / фібринолітична терапія, клопідогрел слід призначати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років, які отримують медикаментозне лікування, слід розпочинати без навантажувальної дози клопідогрелу. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від комбінації клопідогрелу з АСК понад 4 тижні при цьому захворюванні не вивчали.
- коли планується черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ):
 - клопідогрел слід розпочинати з навантажувальної дози 600 мг у пацієнтів, яким планують проведення первинного ЧКВ, а також у пацієнтів, яким планують проведення ЧКВ після більше ніж 24 годин отримання фібринолітичної терапії. Пацієнтам віком ≥ 75 років навантажувальну дозу 600 мг слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»);
 - навантажувальну дозу клопідогрелу 300 мг слід призначити пацієнтам, яким планують проведення ЧКВ, протягом 24 годин отримання фібринолітичної терапії.

Лікування клопідогрелем потрібно продовжувати у дозі 75 мг 1 раз на добу з АСК 75–100 мг на добу. Комбіновану терапію потрібно розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати до 12 місяців.

Дорослі пацієнти з ТІА середнього та високого ступеня ризику або малим ішемічним інсультом Дорослі пацієнти з ТІА середнього та високого ступеня ризику (показник за шкалою ABCD2 ≥ 4) або малим ІІ (показник за шкалою NIHSS ≤ 3) повинні отримувати навантажувальну дозу клопідогрелу 300 мг, а потім продовжувати лікування дозою 75 мг клопідогрелу 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 клопідогрел 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 випадку пропуску 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.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q):

- навантажувальну дозу 600 мг можна розглянути для пацієнтів віком < 75 років, коли передбачається ЧКВ (див. розділ «Особливості застосування»).

Гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST:

- для пацієнтів, які отримують медикаментозне лікування, яким показана тромболітична / фібринолітична терапія: пацієнтам віком від 75 років прийом клопідогрелу слід розпочинати без навантажувальної дози.

Для пацієнтів, яким планують проведення первинного ЧКВ, та пацієнтів, яким планують проведення ЧКВ після більше ніж 24 годин отримання фібринолітичної терапії:

- пацієнтам віком \geq 75 років навантажувальну дозу 600 мг слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Діти.

Клопідогрел не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності препарату.

Передозування.

При передозуванні клопідогрелу може спостерігатися подовження часу кровотечі з подальшими ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

Антидот фармакологічної активності клопідогрелу невідомий. При необхідності негайного

корегування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелу може бути припинена шляхом переливання тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

Побічні реакції розподілені за системою органів, частота їх виникнення визначена таким чином: поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко поширені (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома. Для кожного класу системи органів побічні ефекти зазначені у порядку зниження їх тяжкості.

<i>Системи органів</i>	<i>Поширені</i>	<i>Непоширені</i>	<i>Рідко поширені</i>	<i>Дуже рідко поширені, частота невідома*</i>
З боку крові та лімфатичної системи		Тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія	Нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія
З боку серця				Коуніс-синдром (вазоспастична алергічна стенокардія/алергічний інфаркт міокарда) як наслідок реакції підвищеної чутливості до клопідогрелу*
З боку імунної системи				Сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна гіперчутливість тієнопіридинів (таких як тіклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»), інсуліновий аутоімунний синдром, який може призводити до тяжкої гіпоглікемії, особливо у пацієнтів з HLA DRA4 підтипом.
З боку психіки				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		Кровотеча в ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна)		
З боку органів слуху та рівноваги			Вертиго	
З боку судинної системи	Гематома			Тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Носова кровотеча			Кровотечі респіраторного шляху (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія
З боку шлунково-кишкового тракту	Шлунково-кишкові кровотечі, діарея, абдомінальний біль, диспепсія	Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, закреп, метеоризм	Ретроперитонеальний крововилив	Шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі, можливо 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 підшкірної клітковини	Підшкірний крововилив	Висипання, свербіж, внутрішньо-шкірні крововиливи (пурпура)		Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП)), ангіоневротичний набряк, еритематозне висипання, кропив'янка, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), еритематозні або ексfolіативні висипання, екзема, плесканий 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 сечовидільної системи		Гематурія		Гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові
Загальний стан і реакції у місці введення	Кровотечі у місці ін'єкції			Гарячка
Лабораторні дослідження		Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів		

* Інформація щодо клопідогрелу з частотою «частота невідома».

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. 2 роки.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, ФТО - 3

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця № 41, 42р, 45р і 46р, с. Бачупалі і Мандал, округ Медчал-Малкайгірі - 500090
Телангана, Індія