

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
02.12.2020 № 2779
Регистрационное удостоверение
№ UA/11433/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
для медицинского применения лекарственного средства

ПЛАТОГРИЛ®
(PLATOGREL®)

Состав:

действующее вещество: клопидогрель (clopidogrel);

1 таблетка содержит клопидогреля бисульфата в пересчете на клопидогрель 75 мг;

вспомогательные вещества: повидон К-30, маннит (Е 421), целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, масло касторовое гидрогенизированное, железа оксид красный (Е172) покрытие Opadry Y-1-7000 белый: гипромеллоза, полиэтиленгликоль, титана диоксид (Е 171).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, круглой формы двояковыпуклые и гладкие с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, кроме гепарина.
Код АТХ В01А С04.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

Клопидогрель принадлежит к пролекарствам, один из метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Клопидогрель метаболизируется ферментами CYP450 с образованием активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов. Активный метаболит клопидогреля селективно подавляет связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его тромбоцитарным рецептором P2Y₁₂ и следующую опосредованную АДФ активацию комплекса гликопротеина GPIIb/IIIa, подавляя таким образом агрегацию тромбоцитов. Вследствие необратимого связывания влияние оказывается на тромбоциты на всю продолжительность их существования (приблизительно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов соответствует скорости их обновления. Агрегация тромбоцитов, вызванная другими агонистами, отличными от АДФ, также подавляется путём блокады амплификации активации тромбоцитов путём высвобождения АДФ.

Поскольку активный метаболит образовывается при участии ферментов CYP450, среди которых есть полиморфные или те, которые ингибируются другими препаратами, не у всех пациентов может быть достигнуто адекватное подавление агрегации тромбоцитов.

Фармакодинамические эффекты

С первого дня применения в повторных суточных дозах 75 мг препарата выявляется существенное замедление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это действие прогрессивно усиливается и стабилизируется между 3 и 7 днями. При стабильном состоянии средний уровень подавления агрегации под действием суточной дозы 75 мг составляет от 40% до 60%. Агрегация тромбоцитов и продолжительность кровотечения возвращаются к исходному уровню в среднем через 5 дней после прекращения лечения.

Известно, что клопидогрель существенно снижает частоту новых ишемических явлений (общая конечная точка для инфаркта миокарда, ишемического инсульта и летального исхода от сосудистого заболевания) в сравнении с АСК; эффективность клопидогреля не зависит от применения комбинированной терапии (например, гепарина, антагонистов GРIІb/ІІа рецепторов тромбоцитов, фибринолитиков, гиполипидемических средств, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ), дозы АСК (75-325 мг 1 раз в сутки), а также от возраста и пола.

Фармакокинетика.

Всасывание. После перорального приема разовой и многократных доз 75 мг в сутки клопидогрель быстро всасывается. Средние пиковые концентрации в плазме неизмененного клопидогреля (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг перорально) достигались приблизительно через 45 минут после приема дозы. Абсорбция составляет не менее 50% по данным экскреции метаболитов клопидогреля с мочой.

Распределение. Клопидогрель и основной (неактивный) метаболит, циркулирующий в крови, *in vitro* обратимо связываются с белками плазмы человека (98% и 94% соответственно). Эта связь остается ненасыщаемой *in vitro* в пределах широкого диапазона концентраций.

Метаболизм. Клопидогрель экстенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* существует два основных пути его метаболизма: один происходит с участием эстераз и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (которое составляет 85% от всех метаболитов, циркулирующих в плазме крови), а к другому вовлечены ферменты системы цитохрома Р450. Сначала клопидогрель превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрель. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловое производное клопидогреля – активный метаболит. *In vitro* этот метаболический путь опосредован ферментами СYP3A4, СYP2C19, СYP1A2 и СYP2B6. Активный метаболит клопидогреля (тиоловое производное), который был выделен *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, тем самым препятствуя агрегации тромбоцитов.

Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) активного метаболита в два раза выше после приема однократной нагрузочной дозы 300 мг, чем данный показатель после четырех дней приема 75 мг поддерживающей дозы. C_{max} достигается приблизительно в течении 30-60 минут после приема.

Выведение. Через 120 часов после перорального приема меченого ¹⁴С-клопидогреля у человека приблизительно 50% метки выводилось с мочой и приблизительно 46% – с калом. После перорального приема разовой дозы 75 мг период полувыведения клопидогреля составляет приблизительно 6 часов. Период полувыведения основного (неактивного) метаболита, циркулирующего в крови, составляет 8 часов после однократного и многократного применения препарата

Фармакогенетика. СYP2C19 принимает участие в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля и антитромбоцитарные эффекты, по данным измерения агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются в зависимости от генотипа СYP2C19.

Аллель СYP2C19*1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, тогда как аллели СYP2C19*2 и СYP2C19*3 соответствуют нефункционирующему метаболизму. Аллели СYP2C19*2 и СYP2C19*3 ответственны за большинство аллелей, ослабляющих функцию, у пациентов европеоидной (85 %) и монголоидной (99 %) рас со сниженным метаболизмом. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или ослабленным метаболизмом, встречаются значительно реже. К ним относятся СYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент со сниженным метаболизмом имеет два нефункциональных аллеля, как указано выше. Согласно опубликованным данным генотипы СYP2C19, которые соответствуют пониженному метаболизму, присутствуют у 2 % пациентов европеоидной расы, 4 % пациентов негроидной расы и 14 % пациентов монголоидной расы. Сейчас существуют тесты, которые позволяют определить генотип СYP2C19.

По данным применения клопидогреля в дозе 300 мг с последующим приемом дозы 75 мг в сутки, а также дозы 600 мг с последующим приемом дозы 150 мг в сутки на протяжении 5

дней (до достижения стабильного состояния) у пациентов с разными типами метаболизма CYP2C19 (сверхбыстрым, интенсивным, промежуточным и сниженным) не обнаружено существенных отличий в показателях концентрации активного метаболита в крови и средних показателях подавления агрегации тромбоцитов (ПАТ) между лицами со сверхбыстрым, интенсивным и промежуточным метаболизмом. У лиц со сниженным метаболизмом концентрация активного метаболита в крови уменьшилась на 63-71 % по сравнению с лицами с интенсивным метаболизмом. После применения режима дозирования 300 мг/75 мг антитромбоцитарные эффекты у лиц со сниженным метаболизмом были менее выраженными, при этом средний показатель ПАТ (5 мкМ АДФ) составлял 24 % (24 часа) и 37 % (день 5), по сравнению с ПАТ 39 % (24 часа) и 58 % (день 5) у лиц с интенсивным метаболизмом и 37 % (24 часа) и 60 % (день 5) у лиц с промежуточным метаболизмом. Когда лицам со сниженным метаболизмом применяли режим дозирования 600 мг/150 мг, концентрация активного метаболита в крови была выше, чем при применении режима дозирования 300 мг/75 мг. Кроме того, того показатели ПАТ составляли 32 % (24 часа) и 61 % (день 5), которые были выше, чем у лиц со сниженным метаболизмом, которые получали дозы 300 мг/75 мг, и подобными показателям, полученным в других группах, выделенных в зависимости от типа метаболизма CYP2C19, при применении режима дозирования 300 мг/75 мг. По результатам доступных данных надлежащий режим дозирования для этой группы не был определен.

Аналогично результатам, приведенным выше, есть дополнительные данные, что концентрация активного метаболита в крови уменьшалась на 28% у лиц с промежуточным метаболизмом и на 72% у лиц со сниженным метаболизмом; ингибирование агрегации тромбоцитов (5 мкМ АДФ) также уменьшалось, при этом разница в показателях ПАТ составляла 5,9% и 21,4% соответственно по сравнению с лицами с интенсивным метаболизмом.

Есть данные, что при применении клопидогреля у лиц с промежуточным и сниженным метаболизмом показатели частоты возникновения сердечно-сосудистых нарушений (летальный исход, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стентов были значительно выше, чем у лиц с интенсивным метаболизмом. По другим данным, частота возникновения сердечно-сосудистых нарушений достоверно не отличалась в зависимости от особенностей метаболизма.

Поэтому можно сделать вывод, что ни один из известных анализов не включал достаточного количества пациентов для того, чтобы можно было выявить разницу в клинических результатах у пациентов со сниженным метаболизмом.

Особые категории пациентов. Фармакокинетику активного метаболита клопидогреля не исследовали у нижеуказанных особых категорий пациентов.

Почечная недостаточность. *Изучение терапевтической активности ограничено у пациентов с почечной недостаточностью.* После регулярного применения 75 мг клопидогреля в сутки пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-15 мл в минуту) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выраженным (25%) в сравнении с таким же эффектом у здоровых добровольцев, а время кровотечения было удлинено почти так же, как и у здоровых добровольцев, которые получали 75 мг клопидогреля в сутки. Клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

Печеночная недостаточность. *Терапевтическая эффективность ограничивается печеночной недостаточностью средней степени из-за повышенного риска кровотечений.* После регулярного приема 75 мг клопидогреля в сутки в течение 10 дней пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых добровольцев. Среднее удлинение времени кровотечения также было одинаковым в обеих группах.

Расовая принадлежность. Распространенность аллелей CYP2C19, которые вызывают промежуточную и слабую метаболическую активность CYP2C19, отличается в зависимости от расовой/этнической принадлежности (см. Раздел «Фармакогенетика»). Существуют ограниченные данные относительно пациентов монголоидной расы, которые позволяют

оценить клиническое значение генотипирования этого СУР с точки зрения клинических результатов.

Клинические характеристики.

Показания.

Вторичная профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:

- больных, которые перенесли инфаркт миокарда (начало лечения – через несколько дней, но не позднее чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения – через 7 дней, но не позднее чем через 6 месяцев после возникновения), или у которых диагностировано заболевание периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей);
- больных с острым коронарным синдромом:
 - с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе у пациентов, которым был установлен стент в процессе проведения чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
 - с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с АСК (у больных, которые получают стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий. Клопидогрель в комбинации с АСК показан взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, которые имеют по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий, у которых существуют противопоказания к лечению антагонистами витамина К (АВК) и которые имеют низкий риск возникновения кровотечений, для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, в том числе инсульта.

Для получения дополнительной информации см. раздел «Фармакологические свойства».

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Острое кровотечение (например, пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Лекарственные средства, применение которых сопровождается повышением риска кровотечений

Вследствие потенциального аддитивного эффекта существует повышенный риск геморрагических осложнений, поэтому одновременное применение таких лекарственных средств в клопидогрелем требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»).

Пероральные антикоагулянты

Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения (см. раздел «Особенности применения»). Хотя применение клопидогреля в дозе 75 мг в сутки не изменяет фармакокинетический профиль S-варфарина или международное нормализованное отношение (МНО) у пациентов, которые в течение длительного времени получают лечение варфарином, одновременное применение клопидогреля и варфарина увеличивает риск кровотечения из-за существования независимого влияния на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов II/IIIa

Клопидогрель следует с осторожностью назначать пациентам, которые одновременно применяют ингибиторы гликопротеиновых рецепторов II/IIIa (см. раздел «Особенности применения»).

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

АСК не меняет ингибиторное действие клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию

тромбоцитов, но клопидогрель усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако одновременное применение 500 мг АСК 2 раза в сутки в течение одного дня не вызывало значимого увеличения времени кровотечения, продленного вследствие приема клопидогреля. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и АСК с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»). Несмотря на это, есть опыт совместного применения клопидогреля и АСК до 1 года (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Гепарин

По имеющимся данным, клопидогрель не требовал коррекции дозы гепарина и не изменял действие гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства

Безопасность одновременного применения клопидогреля, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических агентов и гепарина оценивалась у больных с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимых кровотечений была аналогичной той, которая наблюдалась при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина в сочетании с АСК (см. раздел «Побочные реакции»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Одновременное применение клопидогреля и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия исследований относительно взаимодействия препарата с другими НПВП до сих пор не выяснено, возрастает ли риск желудочно-кишечных кровотечений при применении препарата с другими НПВП. Поэтому необходимо быть осторожными при одновременном применении НПВП, в частности ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем (см. раздел «Особенности применения»).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск кровотечений, поэтому необходимо придерживаться осторожности при их одновременном применении с клопидогрелем.

Одновременное применение других лекарственных средств

Индукторы CYP2C19

Поскольку клопидогрель метаболизируется частично при помощи CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность этого фермента, приведет к повышению уровня активного метаболита клопидогреля.

Рифампицин является сильным индуктором CYP2C19, поэтому его прием приводит как к повышенному уровню активного метаболита клопидогреля, так и к ингибированию тромбоцитов, что, в частности, может повысить риск кровотечения. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения с клопидогрелем сильных индукторов CYP2C19 (см. раздел «Особенности применения»).

Поскольку клопидогрель превращается в активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, которые снижают активность этого фермента, скорее всего, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме крови. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»).

К умеренным или мощным ингибиторам CYP2C19 относятся омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол и эфавиренз.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Омепразол в дозе 80 мг 1 раз в сутки при сопутствующем применении с клопидогрелем (как при одновременном приеме, так и при 12-часовом интервале между приемами этих двух препаратов) снижал концентрацию активного метаболита в крови на 45 % (нагрузочная

доза) и 40 % (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением подавления агрегации тромбоцитов на 39 % (нагрузочная доза) и на 21 % (поддерживающая доза). Ожидается, что в аналогичное взаимодействие с клопидогрелем будет вступать и эзомепразол.

Данные относительно клинических последствий этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных сердечно-сосудистых событий являются противоречивыми. В качестве меры предосторожности не следует одновременно с клопидогрелем применять омепразол или эзомепразол (см. раздел «Особенности применения»).

Менее выраженное снижение концентрации метаболита в крови наблюдалось при применении пантопразола или лансопразола.

При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки плазматические концентрации активного метаболита уменьшились на 20 % (нагрузочная доза) и на 14 % (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением среднего показателя подавления агрегации тромбоцитов на 15 % и 11 % соответственно. Полученные результаты указывают на возможность одновременного применения клопидогреля и пантопразола.

Нет доказательств того, что другие лекарственные средства, которые уменьшают продуцирование кислоты в желудке, такие как, например, H₂-блокаторы (за исключением циметидина, который является ингибитором CYP2C9) или антациды, влияют на антиагрегационную активность клопидогреля.

Взаимодействие с усиленной противовирусной терапией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)

Снижение влияния активного метаболита клопидогреля и снижение ингибирования тромбоцитов было продемонстрировано у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию (АРТ), усиленную ритонавиром или кобициклатом. Несмотря на то, что клиническая значимость этих результатов является неопределенной, существуют спонтанные сообщения о ВИЧ-инфицированных пациентах, получавших усиленную АРТ и перенесли повторные окклюзионные явления после деобструкции или тромботические явления при лечении клопидогрелем. При одновременном применении с ритонавиром экспозиция клопидогреля и среднее ингибирование тромбоцитов могут снижаться. Поэтому не следует одновременно применять клопидогрель с усиленной АРТ.

Комбинация с другими лекарственными средствами

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелем и другими препаратами для изучения потенциальных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. Клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогреля одновременно с *атенололом*, *нифедипином* или с обоими препаратами выявлено не было. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля осталась почти неизменной при одновременном применении с *фенобарбиталом* и *эстрогеном*.

Фармакокинетические свойства *дигоксина* или *теофиллина* не изменялись при одновременном применении с клопидогрелем.

Результаты исследований свидетельствуют, что фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются CYP2C, можно безопасно применять одновременно с клопидогрелем

Лекарственные средства, являющиеся субстратами CYP2C8

Доказано, что клопидогрель увеличивает экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что это увеличение экспозиции репаглинида обусловлено ингибированием фермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогреля. Учитывая риск увеличения концентрации в плазме крови одновременное применение клопидогреля и лекарственных средств, которые выводятся из организма преимущественно с помощью метаболизма, опосредованного ферментом CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел), требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»).

За исключением информации о взаимодействии со специфическими лекарственными средствами, приведенной выше, исследования по взаимодействию клопидогреля с лекарственными средствами, которые обычно назначают больным атеротромбозом, не

проводили. Однако известно, что у пациентов, которые одновременно с клопидогрелем применяли другие препараты, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, средства, снижающие уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, противодиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты GРIЬ/Ша, не отмечалось клинически значимого побочного действия..

Как и в случае с другими пероральными ингибиторами P2Y12, одновременное применение опиоидных агонистов может потенциально задержать и уменьшить абсорбцию клопидогреля, вероятно, из-за замедленного опорожнения желудка. Клиническая значимость неизвестна. Следует рассмотреть применение парентерального антитромбоцитарного средства у пациентов с острым коронарным синдромом, нуждающихся в совместном приеме морфина или других агонистов опиоидов.

Особенности применения.

Кровотечение и гематологические расстройства

Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных реакций следует немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдаются симптомы, свидетельствующие о возможности кровотечения (см. раздел «Побочные реакции»). Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрель следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина ПЬ/Ша или НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, или СИОЗС и других лекарственных средств, которые могут повышать риск кровотечения (например, пентоксифиллин). Необходимо внимательно следить за проявлениями у больных симптомов кровотечения, в том числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце и хирургических вмешательств. Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может усилить интенсивность кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае планового хирургического вмешательства, когда антитромбоцитарный эффект является временно нежелательным, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачу (в т. ч. стоматолога) о том, что они принимают клопидогрель, перед назначением им любой операции или перед применением нового лекарственного средства. Клопидогрель удлиняет продолжительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

Больных следует предупредить, что во время лечения клопидогрелем (отдельно или в комбинации с АСК) кровотечение может останавливаться позже, чем обычно и что они должны сообщать врачу о каждом случае необычного (по месту или длительности) кровотечения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Очень редко наблюдались случаи тромболитической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) после применения клопидогреля, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП является потенциально опасным состоянием, которое может приводить к летальному исходу, поэтому требует немедленного лечения, в том числе и проведения плазмафереза.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после применения клопидогреля. В случаях подтвержденного изолированного увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что сопровождается или не сопровождается кровотечением, вопрос диагностики приобретенной гемофилии должен быть рассмотрен. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии

должны находиться под наблюдением врача и получать лечение, применение клопидогреля необходимо прекратить.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

Из-за недостаточности данных не рекомендуется назначать клопидогрель в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: у пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме крови и менее выраженный антитромбоцитарный эффект. Сейчас существуют тесты, позволяющие выявить генотип CYP2C19 у пациента.

Поскольку клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, скорее всего, приведет к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме крови. Однако клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Не исключено, что применение лекарственных средств, индуцирующих активность CYP2C19, приводит к повышению уровня активного метаболита клопидогреля и повышение риска кровотечения. В качестве меры пресечения следует избегать одновременного применения с клопидогрелем сильных индукторов CYP2C19 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Субстраты CYP2C8

Необходимо с осторожностью назначать клопидогрель с лекарственными средствами, являющимися субстратами CYP2C8 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перекрестные реакции между тиенопиридинами.

Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе повышенной чувствительности к другим тиенопиридинам (таким как клопидогрель, тиклопидин, прасугрель), потому что поступали сообщения о перекрестной аллергии между тиенопиридинами (см. раздел «Побочные реакции»). Тиенопиридины могут привести к развитию аллергических реакций от легкой до тяжелой степени, как сыпь, ангионевротический отек, или гематологических перекрестных реакций, таких как тромбоцитопения и нейтропения. У пациентов с развитием аллергических и/или гематологических реакций в анамнезе при применении одного из тиенопиридинов повышается риск развития подобных или других реакций при применении других тиенопиридинов. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом с известной аллергией на тиенопиридины.

Нарушение функции почек

Терапевтический опыт применения клопидогреля у пациентов с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени

Опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен, поэтому таким больным клопидогрель следует назначать с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Вспомогательные вещества

Платогрил® содержит масло касторовое гидрогенизированное, которое может вызвать расстройство желудка и диарею.

Особые предостережения по удалению остатков и отходов

Любой неиспользованный препарат или отходы нужно уничтожить в соответствии с местными требованиями.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Поскольку нет клинических данных о применении клопидогреля в период

беременности, нежелательно назначать препарат беременным женщинам (меры предосторожности).

Опыты на животных не выявили прямого или опосредованного негативного влияния на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие.

Период кормления грудью. Неизвестно, экскретируется ли клопидогрель в грудное молоко женщины. Исследования на животных показали, что он экскретируется в грудное молоко, поэтому при применении препарата Платогрил® кормление грудью следует прекратить.

Фертильность. Исследования на животных не выявили негативного влияния клопидогреля на фертильность.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Клопидогрель не влияет или оказывает незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Взрослые, в том числе пациенты пожилого возраста.

Платогрил® принимать перорально по 75 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

У больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение клопидогрелем начинать с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать в дозе 75 мг 1 раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз АСК повышает риск кровотечения, не рекомендуется превышать дозу АСК 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Результаты клинических исследований свидетельствуют в пользу применения препарата до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

Больным с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST клопидогрель принимать по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с однократной нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, с применением тромболитических препаратов или без них. Лечение больных в возрасте от 75 лет начинать без нагрузочной дозы клопидогреля. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать не менее 4 недель. Польза от применения комбинации клопидогреля с АСК более четырех недель при этом заболевании не изучалась.

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрель применять в одноразовой суточной дозе 75 мг. Вместе с клопидогрелем следует начать и продолжать применение АСК в дозе 75-100 мг в сутки (см. раздел «Фармакологические свойства»).

В случае пропуска дозы:

- если с момента, когда нужно было принимать очередную дозу, прошло меньше 12 часов: пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а следующую дозу уже принимать в обычное время;
- если прошло больше 12 часов, пациент должен принимать следующую очередную дозу в обычное время, но не удваивать дозу с целью компенсации пропущенной дозы.

Почечная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с почечной недостаточностью ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Дети.

Клопидогрель не следует применять детям, поскольку нет данных об эффективности применения препарата для этой возрастной категории пациентов.

Передозировка.

Симптомы: может наблюдаться увеличение времени кровотечения с последующими осложнениями.

Лечение: симптоматическое.

Антидот фармакологической активности клопидогреля неизвестен. При необходимости немедленной корректировки удлиненного времени кровотечения действие клопидогреля может быть прекращено путем переливания тромбоцитарной массы.

Побочные реакции.

Самой распространенной побочной реакцией, зафиксированной в клинических и постмаркетинговых исследованиях, было кровотечение, чаще всего она возникала в первый месяц лечения. При применении клопидогреля наблюдались побочные реакции, возникшие в процессе клинических исследований или были спонтанно зарегистрированы. Побочные реакции классифицированы согласно определенной частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным). В рамках каждого системно-органного класса нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны системы крови и лимфатической системы. Нечасто: тромбоцитопения, лейкоцитопения, эозинофилия. Редко: нейтропения, включая тяжелую нейтропению. Очень редко: ТТП (см. раздел «Особенности применения»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны иммунной системы. Очень редко: сывороточная болезнь, анафилактические реакции. Частота неизвестна: перекрестная гиперчувствительность между тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрель) (см. раздел «Особенности применения»), аутоиммунный инсулиновый синдром, который может привести к тяжелой гипогликемии, в частности у пациентов с HLA DRA4 подтипом (чаще у японцев).

Со стороны психики. Очень редко: галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы. Нечасто: внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение. Очень редко: изменение вкусового восприятия, агевзия.

Со стороны органов зрения. Нечасто: кровотечение в области глаза (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное).

Со стороны органов слуха и лабиринта. Редко: вертиго (головокружение).

Со стороны сердца. Частота неизвестна: синдром Кounis («вазоспастическая аллергическая стенокардия» или «аллергический инфаркт миокарда») в контексте реакции гиперчувствительности, вызванной клопидогрелем.

Со стороны сосудистой системы. Часто: гематома. Очень редко: тяжелое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения. Часто: носовое кровотечение. Очень редко: кровотечения из респираторных путей (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония.

Со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: желудочно-кишечное кровотечение, диарея, абдоминальная боль, диспепсия. Нечасто: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм. Редко: ретроперитонеальные кровотечения. Очень редко: желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения/кровоизлияние (с летальным исходом), панкреатит, колит (в частности язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей. Очень редко: острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки. Часто: подкожное кровоизлияние/образования синяков. Нечасто: сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура). Очень редко: буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, мультиформная эритема), острый генерализованный экзантематозный пустулез), ангионевротический отек, макулопапулезная, эритематозная или эксфолиативная сыпь,

крапивница, экзема, плоский лишай, медикаментозный синдром гиперчувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром).

Со стороны костно-мышечной системы. Очень редко: костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей. Нечасто: гематурия. Очень редко: гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

Общие нарушения. Часто: кровотечения в месте инъекции. Очень редко: лихорадка.

Репродуктивная система, нарушения со стороны молочных желез. Редко: гинекомастия.

Исследования. Нечасто: продление времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после одобрения лекарственного средства разрешительными органами является важной процедурой. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения «польза/риск» применения этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях через национальные системы сообщений.

Срок годности. 3 года

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 14 таблеток в блистере; по 2 или по 4 или по 6 блистеров в картонной упаковке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ООО «КУСУМ ФАРМ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления его деятельности.

40020, Украина, Сумская область, г. Сумы, ул. Скрябина, 54

Дата последнего пересмотра.

02.12.2020 № 2779