

ИНСТРУКЦИЯ
для медицинского применения препарата
ПЛАТОГРИЛ
PLATOGREL®

Состав:

действующее вещество: clopidogrel;

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

вспомогательные вещества: повидон, манит, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, масло касторовое гидрогенизованное, покрытие железа оксид красный (Е 172), покрытие Opadry Y-1-7000 белый: гипромеллоза, полиэтиленгликоль, титана диоксид (Е 171).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа.

Антитромботические средства. Ингибиторы агрегации тромбоцитов за исключением гепарина. Код АТС В01А С04.

Клинические характеристики.

Показания.

Профилактика проявлений атеротромбоза:

- у 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 больных, у которых диагностировано заболевание периферических артерий;
- у больных с острым коронарным синдромом:
 - без поднятия сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым был установлен стент во время проведения чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
 - с острым инфарктом миокарда с поднятием сегмента ST в комбинации с АСК (у больных, которые получают стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата. Тяжелая печеночная недостаточность; острое кровотечение (например, пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние); наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы. Беременность или период кормления грудью. Детский возраст.

Способ применения и дозы.

Платогрил назначают взрослым. Принимают по 75 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

У больных с острым коронарным синдромом без поднятия сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без патологического зубца Q на ЭКГ) лечение препаратом начинают с одноразовой нагрузочной дозы 300 мг, а потом продолжают дозой 75 мг 1 раз в сутки с АСК в дозе 75–325 мг/сут.). Так как применение более высоких доз АСК повышает риск кровотечения, то не рекомендуется превышать дозу АСК в 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Существуют данные, которые свидетельствуют в пользу применения препарата до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

У больных с острым инфарктом миокарда с поднятием сегмента ST клопидогрель назначают по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с одноразовой нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК

(с тромболитиками или без них). Лечение больных старше 75 лет начинают без нагрузочной дозы клопидогреля. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после выявления симптомов и продолжать, по крайней мере, 4 недели. Польза от применения клопидогреля с АСК свыше 4 недель при этом заболевании не изучалась.

Дети. Безопасность и эффективность применения препарата детям не установлены

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»).

Побочные реакции.

Кровотечение является самой распространенной побочной реакцией, она чаще всего возникает в первый месяц лечения.

Побочные реакции распределены по системе органов, частота их возникновения определена следующим образом: распространенные ($> 1/100$, $< 1/10$), нераспространенные ($> 1/1000$, $< 1/100$), редко распространенные ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко распространенные ($< 1/10\ 000$).

Со стороны системы крови: нераспространенные – тромбоцитопения, лейкоцитопения, эозинофилия; редко распространенные – нейтропения, включая тяжелую нейтропению; очень редко распространенные – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. раздел «Особенности применения»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны иммунной системы: очень редко распространенные – сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции.

Со стороны психики: очень редко распространенные – галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: нераспространенные – внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях – с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение; очень редко распространенные – изменение вкусового восприятия.

Со стороны органа зрения: нераспространенные – кровотечение в области глаза (конъюнктивная, окулярная, ретиальная).

Со стороны органа слуха: редко распространенные – головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: распространенные – гематома; очень редко распространенные – тяжелое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: распространенные – носовое кровотечение; очень редко распространенные – кровотечения из респираторных путей (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

Со стороны пищеварительного тракта: распространенные – желудочно-кишечные кровотечения, диарея, абдоминальная боль, диспепсия; нераспространенные – язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редко распространенные – ретроперитонеальное кровоизлияние; очень редко распространенные – желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (в частности язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко распространенные – острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

Со стороны кожи: распространенные – подкожное кровоизлияние; нераспространенные – высыпания, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура); очень редко распространенные – буллезный дерматит (токсичный эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), ангионевротический отек, эритематозные высыпания, крапивница, экзема, плоский лишай.

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

Со стороны мочевыделительной системы: нераспространенные – гематурия; очень редко распространенные – гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

Общие нарушения: очень редко распространенные – лихорадка.

Лабораторные показатели: нераспространенные – удлинение времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов.

Передозировка.

При передозировке клопидогреля может наблюдаться удлинение времени кровотечения с последующими осложнениями. В случае возникновения кровотечения рекомендуется симптоматическое лечение.

Антидот клопидогреля неизвестен. При необходимости немедленного корректирования удлиненного времени кровотечения действие клопидогреля может быть прекращено переливанием тромбоцитарной массы.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Из-за отсутствия клинических данных о применении клопидогреля в период беременности, нежелательно назначать клопидогрель беременным женщинам.

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

Не известно, экскретируется ли клопидогрель в молоко женщины. В исследованиях на животных было показано, что он экскретируется в грудное молоко. Поэтому во время лечения препаратом Платогрил кормление грудью следует прекратить.

Дети.

Не применяют.

Особенности применения.

Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных эффектов необходимо немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдаются симптомы, которые свидетельствуют о возможности кровотечения. Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрель следует с осторожностью применять пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травм, хирургических вмешательств или других патологических состояний, а также в случае применения АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), включая ингибиторы ЦОГ-2. Следует внимательно следить за проявлениями у больных симптомов кровотечения, скрытого кровотечения, особенно на протяжении первых недель лечения и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургического вмешательства. Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, так как он может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Особенности применения»).

В случае планового хирургического вмешательства, которое не нуждается в применении антитромбоцитарных средств, прием клопидогреля необходимо прекратить за 7 дней до операции. Клопидогрель удлиняет продолжительность кровотечения, поэтому его следует с осторожностью применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

Больных необходимо 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 любом незначительном кровотечении (по месту или длительности). Перед хирургическим вмешательством или перед приемом любого нового препарата пациенты должны информировать врачей (в том числе стоматологов), что они принимают клопидогрель.

Очень редко наблюдались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) после применения клопидогреля, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП сопровождается тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, почечной дисфункцией или жаром. ТТП является

потенциально летальным состоянием, которое нуждается в немедленном лечении, включая плазмаферез.

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

У пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме и менее выраженный антитромбоцитарный эффект. У них, как правило, значительно чаще возникают сердечно-сосудистые осложнения после инфаркта миокарда в сравнении с пациентами с нормальным функционированием CYP2C19.

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

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

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

Клопидогрель не влияет или имеет незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами (см. раздел «Побочные реакции»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Поскольку клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, которые снижают активность этого фермента, вероятнее всего, приведет к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме, а также к снижению клинической эффективности. Необходимо избегать одновременного применения препаратов, которые угнетают активность CYP2C19.

Необходимо избегать одновременного применения ингибиторов протонного насоса, за исключением случаев, когда это является крайне необходимым. Доказательств того, что другие препараты, которые уменьшают продукцию кислоты в желудке, такие как, например, H₂-блокаторы или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля, нет.

К препаратам, которые угнетают активность CYP2C19, принадлежат омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Оральные антикоагулянты (варфарин). Одновременное применение препарата Платогрил с оральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может усилить интенсивность кровотечения (см. раздел «Особенности применения»).

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Клопидогрель следует с осторожностью применять пациентам, которые получают сопутствующие ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa и поэтому могут иметь повышенный риск увеличения кровотечения, обусловленный травмой, хирургическим вмешательством или другими патологическими состояниями.

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибиторное действие клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрель усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако одновременное применение 500 мг АСК дважды в сутки на протяжении суток существенным образом не увеличивало продолжительность кровотечения, обусловленного приемом клопидогреля. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и АСК возможно, при этом оно приводит к повышенному риску кровотечения. Таким образом, необходимо быть осторожным относительно одновременного применения этих препаратов.

Гепарин. Клопидогрель не обуславливает необходимости изменения дозы гепарина и не модифицирует влияние гепарина на свертывание крови. Одновременное применение

гепарина не влияет на угнетение агрегации тромбоцитов, вызванное клопидогрелем. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином возможно и оно приводит к росту риска кровотечения. Таким образом, необходимо быть осторожным при одновременном применении этих препаратов.

Тромболитические средства. У пациентов с острым инфарктом миокарда при одновременном применении клопидогреля, фибриноспецифических или фибринонеспецифических тромболитических средств и гепаринов частота случаев клинически значащих кровотечений подобна той, которая наблюдается при условии введения тромболитических средств и гепарина одновременно с АСК.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Одновременное применение клопидогреля и напроксена увеличивает количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за недостаточности исследований взаимодействия с другими НПВС до сих пор не выяснено, увеличивается ли риск желудочно-кишечного кровотечения при применении НПВС. Итак, одновременное применение НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, и клопидогреля должно проводиться с осторожностью.

Другая сопутствующая терапия. Не наблюдалось клинически значащего фармакодинамического взаимодействия, если клопидогрель применяли одновременно с *атенололом*, *нифедипином* или с обоими препаратами. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля оставалась практически неизменной при одновременном применении *фенобарбитала*, *циметидина* или *эстрогенов*.

Фармакокинетика *дигоксина* и *теофиллина* не изменяется при одновременном применении клопидогреля. *Антациды* не влияют на степень поглощения клопидогреля.

Карбоксильные метаболиты клопидогреля могут подавлять активность цитохрома P4502C9. Потенциально это может приводить к увеличению уровня в плазме крови таких препаратов, как *фенитоин* и *толбутамид*, и НПВС, которые метаболизируются P4502C9. Фенитоин и толбутамид могут безопасно применяться одновременно с клопидогрелем.

За исключением информации относительно взаимодействия со специфическими лекарственными средствами, приведенного выше, исследование относительно взаимодействия клопидогреля с лекарственными средствами, которые обычно назначают больным с атеротромбозом, не проводилось. Однако пациенты, которые применяли одновременно другие препараты, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, средства, которые снижают уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительную терапию и антагонисты GРПb/Ша не оказали клинически значащего побочного действия.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Клопидогрель селективно угнетает связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами на поверхности тромбоцитов и следующую активацию комплекса GРПb/Ша под действием АДФ и таким образом угнетает агрегацию тромбоцитов. Биотрансформация клопидогреля необходима для образования активного ингибитора агрегации тромбоцитов. Клопидогрель также угнетает агрегацию тромбоцитов, индуцированную другими агонистами, путем блокирования повышения активности тромбоцитов высвобожденным АДФ. Клопидогрель необратимо модифицирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Итак, тромбоциты, которые вошли во взаимодействие с клопидогрелем, повреждаются до конца их жизненного цикла. Нормальная функция тромбоцитов восстанавливается со скоростью, которая отвечает скорости обновления тромбоцитов.

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

Фармакокинетика. После повторного перорального приема дозы 75 мг в сутки клопидогрель быстро абсорбируется. Однако концентрация основного соединения в плазме крови очень низкая и через 2 часа после приема не достигает предела измерения (0,00025 мг/л). Абсорбция составляет не меньше 50%, исходя из уровня метаболитов клопидогреля, которые выводятся с мочой.

Клопидогрель быстро метаболизируется в печени. Его основной метаболит (производное карбоновой кислоты) является неактивным и составляет 85% циркулирующей в плазме крови соединения. Максимальная концентрация данного метаболита в плазме (приблизительно 3 мг/л после применения повторных пероральных доз 75 мг) достигается почти через час после приема.

Клопидогрель является предшественником действующего вещества. Его активный метаболит (тиоловое производное) образовывается путем окисления клопидогреля в 2-оксоклопидогрель с дальнейшим гидролизом. Окислительная реакция регулируется преимущественно изоферментами цитохрома P450 – 2B6 и 3A4 и в меньшей степени – 1A1, 1A2 и 2C19. Активный тиоловый метаболит, который был выделен *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, подавляя, таким образом, агрегацию тромбоцитов. Этот метаболит в плазме крови не выявляется.

Кинетика основного циркулирующего метаболита линейная (повышение концентрации в плазме пропорционально дозе) в пределах доз от 50 до 150 мг клопидогреля.

Клопидогрель и основной циркулирующий метаболит обратимо связываются с белками плазмы *in vitro* (98% и 94% соответственно). Связывание не насыщается *in vitro* в широком диапазоне концентраций.

После применения пероральной дозы клопидогреля с отметкой ¹⁴C приблизительно 50% выделяется с мочой и почти 46% – с калом на протяжении 120 часов после приема. Период полувыведения главного циркулирующего метаболита составляет 8 часов после однократного и повторного приема.

Концентрация основного циркулирующего метаболита в плазме крови при применении 75 мг клопидогреля в сутки была ниже у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) в сравнении с лицами с заболеванием почек средней тяжести (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин) и с уровнями, которые наблюдались в других исследованиях у здоровых добровольцев. Хотя угнетение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 25%), чем у здоровых добровольцев, удлинение продолжительности кровотечения было точно таким, как у здоровых добровольцев, которые принимали 75 мг клопидогреля в сутки. Кроме того, клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, круглой формы, двояковыпуклые с тиснением «С 75» с одной стороны и гладкие с другой.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 14 таблеток в блистере; по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ООО «КУСУМ ФАРМ».

Месторасположение.

40030, г. Сумы, ул. Скрябина, 54.

Дата последнего пересмотра.

03.10.11 №632