

From:
To:
Date: 4/7/2022 4:48:01 AM
Subject:
Attachments: .thmx
Attach 1

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АТРОГРЕЛ
(ATROGREL)

Склад:

діюча речовина: клопідогрель;

1 таблетка містить: клопідогрель у вигляді клопідогрелю бісульфату (у перерахунку на 100 % клопідогрель) – 75 мг;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, олія рицинова гідрогенізована;

плівкова оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза, лактози моногідрат, титану діоксид (Е 171), триацетин, кармін (Е 120).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А С04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Клопідогрель селективно інгібує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його рецепторами на поверхні тромбоцитів, блокує активацію тромбоцитів і таким чином пригнічує їх агрегацію. Інгібує також агрегацію тромбоцитів, яка спричинена іншими агоністами. Гальмування агрегації тромбоцитів спостерігається через 2 години після перорального прийому разової дози препарату. При повторному застосуванні ефект посилюється, а стабільний стан досягається через 3-7 днів лікування (середній рівень гальмування агрегації становить 40-60 %). Агрегація тромбоцитів і час кровотечі повертаються до початкового рівня в середньому через 7 днів після припинення застосування препарату відповідно до відновлення тромбоцитів.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому препарат швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Концентрація його в плазмі крові незначна і через 2 години після застосування не визначається (менше 0,025 мкг/л). Швидко біотрансформується у печінці. Його основний метаболіт (85 % циркулюючої в плазмі сполуки) є неактивним. Активний тіольний метаболіт швидко та необоротно зв'язується з рецепторами тромбоцитів. У плазмі крові він не виявляється. Клопідогрель та основний циркулюючий метаболіт оборотно зв'язуються з білками плазми.

Після перорального прийому близько 50 % прийнятої дози виділяється із сечею і 46 % з калом протягом 120 годин після застосування. Період

напіввиведення основного метаболіту становить 8 годин.

Концентрація основного метаболіту в плазмі у пацієнтів літнього віку (75 років і старше) значно вища, однак більш високі концентрації в плазмі крові не супроводжуються змінами в агрегації тромбоцитів і часу кровотечі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика проявів атеротромбозу:

- 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 (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);

- 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 хворих, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія).

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь.

Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, яким протипоказане лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату;

- тяжка печінкова недостатність;

- гострі кровотечі (в тому числі внутрішньочерепні крововиливи) та захворювання, які сприяють їх розвитку (наприклад, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, неспецифічний виразковий коліт).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, пов'язані з ризиком кровотечі: існує підвищений ризик розвитку кровотеч через потенційний адитивний ефект. Одночасне застосування лікарських засобів, пов'язаних з ризиком кровотечі, слід проводити з обережністю (див розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти: одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами, в тому числі з варфарином, не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг/добу не змінює фармакокінетику S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), у пацієнтів, які впродовж тривалого часу приймають варфарин, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїну ІІb/ІІІa: клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травм, операцій або інших патологічних станів, при яких одночасно застосовують інгібітори глікопротеїну ІІb/ІІІa (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК): АСК не змінює інгібіторної дії клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК двічі на добу впродовж одного дня не

викликало значного збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і АСК може призводити до підвищеного ризику кровотечі, супутнє застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Однак є досвід застосування клопідогрелю та АСК разом впродовж періоду до одного року.

Гепарин: у дослідженні клопідогрелю, проведеному за участю здорових добровольців, застосування клопідогрелю не потребувало зміни дози гепарину та не змінювало вплив гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібіторну дію клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітичні засоби: безпеку супутнього застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних засобів і гепарину оцінювали у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Частота появи клінічно значущої кровотечі була подібною до такої, що спостерігалася при прийомі тромболітичних засобів і гепарину одночасно з АСК.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): у дослідженні за участю здорових добровольців супутнє застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкової кровотечі при застосуванні клопідогрелю з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, у тому числі інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС): оскільки СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів і збільшують ризик кровотеч, при супутньому застосуванні СІЗЗС з клопідогрелем необхідна обережність.

Інша супутня терапія: оскільки клопідогрель метаболізується до утворення свого активного метаболіту частково під дією CYP2C19, застосування препаратів, що знижують активність цього ферменту, призводить до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові. Клінічна значущість цієї взаємодії не з'ясована, тому слід уникати одночасного застосування потужних або помірних інгібіторів CYP2C19.

До потужних або помірних інгібіторів CYP2C19 належать, наприклад, *омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін, ефавіренц, хлорамфенікол*.

Інгібітори протонної помпи (ІПП): *омепразол* у дозі 80 мг 1 раз на добу при супутньому застосуванні з клопідогрелем або в межах 12 годин між прийомами цих двох препаратів знижував концентрацію активного метаболіту у крові на 45 % (навантажувальна доза) і 40 % (підтримувальна доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримувальна доза). Очікується, що взаємодія *езомепразолу* з клопідогрелем є аналогічною.

В результаті обсерваційного та клінічного випробувань отримано суперечливі дані стосовно клінічних наслідків цих фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) 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 в крові спостерігалось при застосуванні *пантопразолу* або *лансопразолу*. При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу плазмові концентрації активного метаболіту зменшувалися на 20 % (навантажувальна доза) та на 14 % (підтримувальна доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням середнього показника пригнічення агрегації тромбоцитів на 15 % та 11 % відповідно. Отримані результати вказують на можливість одночасного застосування клопідогрелю та *пантопразолу*.

Немає доказів того, що інші препарати, що зменшують продукцію кислоти у шлунку, наприклад *H₂-блокатори* (крім *циметидину*, який пригнічує активність CYP2C19) або *антациди*, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінація з іншими лікарськими засобами: був проведений ряд досліджень з клопідогрелем та іншими препаратами для вивчення потенційних фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій. При застосуванні клопідогрелю з:

– *атенололом, ніфедипіном* або з обома препаратами не було виявлено клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії;

– *фенобарбіталом, циметидином та естрогенами* не виявлено значного впливу на фармакодинаміку клопідогрелю;

- *дигоксином* або *теофіліном*: фармакокінетичні показники не змінювалися;
- *антацидними засобами*: впливу на рівень абсорбції клопідогрелю не виявлено;
- *фенітоїном*, *толбутамідом*: карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9, що потенційно може призводити до підвищення рівня в плазмі крові таких лікарських засобів, як *фенітоїн*, *толбутамід*, що метаболізуються P450 2C9. Але незважаючи на це, фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем;
- *субстратами CYP2C8*: глюкуронідний метаболіт клопідогрелю є потужним інгібітором CYP2C8. Клопідогрель може значно збільшувати системний вплив препаратів, що піддаються метаболізму CYP2C8 (наприклад, репаглініду, паклітакселу), тому супутнє застосування клопідогрелю з такими препаратами вимагає регулювання їх доз та/або відповідного моніторингу. Добова доза репаглініду не повинна перевищувати 4 мг.

За винятком досліджень щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, дані яких наведено вище, досліджень щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають пацієнтам з атеротромбозом, не проводили. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях з клопідогрелем, застосовували багато супутніх препаратів, у т.ч. *діуретики, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби, гормонозамісну терапію та антагоністи GPIIb/IIIa*, без ознак клінічно значущих взаємодій.

Було продемонстровано значне зниження впливу активного метаболіту клопідогрелю та зниження інгібування агрегації тромбоцитів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували *антиретровірусну терапію, посилену ритонавіром або кобіцистатом* (АРТ). Хоча клінічна значимість цих висновків є невизначеною, надходили спонтанні повідомлення про повторні оклюзійні події після деобструкції або тромботичні події у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували посилену АРТ під час лікування клопідогрелем. Дія клопідогрелю та середнє значення інгібування агрегації тромбоцитів можуть бути знижені при одночасному застосуванні ритонавіру. Отже, одночасне застосування клопідогрелю та посиленої АРТ не рекомендується.

Особливості застосування.

Кровотеча та гематологічні розлади.

Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно проводити розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести щоразу при виникненні симптомів, що свідчать про можливу кровотечу під час застосування препарату. Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід з обережністю застосовувати пацієнтам з ризиком посилення кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також пацієнтам, які отримують лікування з АСК, гепарином, інгібіторами глікопротеїну IIb/IIIa або НПЗП, у т.ч. інгібіторами ЦОГ-2 або СІЗЗС, або іншими препаратами, пов'язаними з ризиком розвитку кровотечі, такими як пентоксифілін. Необхідно уважно стежити за виникненням у пацієнтів будь-яких симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо на перших тижнях лікування та/або після інвазійних кардіологічних процедур або хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може збільшити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо планується хірургічне втручання і якщо антитромботичний ефект є тимчасово небажаним, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікарів і стоматологів про те, що вони приймають клопідогрель перед призначенням їм будь-якої операції або перед застосуванням будь-якого нового лікарського засобу.

Клопідогрель подовжує час кровотечі, тому його слід застосовувати з обережністю пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) зупинка кровотечі може зайняти більше часу, ніж звичайно, і що вони повинні повідомляти лікаря про кожний випадок незвичної (за локалізацією або тривалістю) кровотечі.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП).

Дуже рідко спостерігалися випадки ТТП після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короточасного застосування. ТТП проявляється

тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними симптомами, дисфункцією нирок або лихоманкою. ТТП є станом, що загрожує життю і потребує негайного лікування, включаючи плазмаферез.

Набута гемофілія.

Повідомлялося про випадки набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого подовження активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, слід розглянути діагноз набутої гемофілії. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати відповідне лікування, застосування клопідогрелю слід припинити.

Нещодавно перенесений ішемічний інсульт.

Через недостатність даних не рекомендується призначати клопідогрель у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19). Фармакогенетика.

У пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові та менш виражений антитромбоцитарний ефект. Крім того, у них значно частіше виникають серцево-судинні ускладнення після інфаркту міокарда порівняно з пацієнтами з нормальним функціонуванням CYP2C19.

Оскільки клопідогрель метаболізується до свого активного метаболіту частково під дією CYP2C19, застосування препаратів, що знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване, тому слід уникати супутнього застосування потужних або помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Субстрати CYP2C8.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні клопідогрелю і лікарських засобів, що є субстратами CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехресна реактивність між тієнопіридинами.

Пацієнтів слід розпитати про наявність в анамнезі гіперчутливості до тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тиклопідин, прасугрель), оскільки надходили повідомлення про перехресну алергію між тієнопіридинами (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення алергічних реакцій від легкого до важкого ступеня, таких як висипання, ангіоедема, та/або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які мають в анамнезі алергічні реакції та/або гематологічні реакції на один тієнопіридин, мають підвищений ризик розвитку такої ж або іншої реакції на інші тієнопіридини. Рекомендується моніторинг на наявність ознак гіперчутливості у пацієнтів з алергією на тієнопіридини.

Порушення функції нирок.

Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки.

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості, які можуть мати геморагічний діатез, обмежений. Тому таким пацієнтам клопідогрель слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкими спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазної недостатності, глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати даний препарат.

Препарат містить олію рицинову гідрогенізовану, що може спричинити розлад шлунка та діарею.

Якщо пацієнт забув прийняти дозу препарату, і минуло менше 12 годин після планового прийому, препарат необхідно прийняти якнайшвидше, після чого наступну дозу слід прийняти вчасно. Якщо минуло більше 12 годин – слід пропустити прийом забутої дози і прийняти вчасно наступну дозу препарату. Недопустимо приймати подвійну дозу препарату.

Під час лікування препаратом не слід вживати алкоголь через підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі.

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.

Через відсутність клінічних даних щодо застосування клопідогрелю у період вагітності не рекомендується призначати препарат вагітним жінкам.

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

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

Препарат не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та пацієнти літнього віку. Препарат призначати по 1 таблетці (75 мг) 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Пацієнтам із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем слід починати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не 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.

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

Пацієнтам із фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати у разовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочинати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу) та продовжувати його.

У разі пропуску дози:

– якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнту слід негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час;

– якщо минуло більше 12 годин, пацієнту слід прийняти наступну дозу у звичний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

Фармакогенетика. Поширеність алелів CYP2C19, які спричиняють проміжну та знижену метаболічну активність CYP2C19, залежить від расової /етнічної приналежності. Оптимальний режим дозування у осіб із послабленим метаболізмом CYP2C19 поки що не встановлений.

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 і можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування клопідогрелю дітям не встановлені, тому препарат не слід застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми: подовження часу кровотечі з подальшими геморагічними ускладненнями.

Лікування: симптоматичне. Спеціального антидоту немає. При необхідності негайної корекції подовженого часу кровотечі ефекти клопідогрелю можна усунути трансфузією тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

Найбільш поширеною побічною реакцією є кровотеча, що найчастіше спостерігається впродовж першого місяця лікування.

Кров та лімфатична система:

- тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія;
- нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію;
- тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, анемія, набута гемофілія А.

Імунна система:

- сироваткоподібний синдром, анафілактоїдні/анафілактичні реакції;
- перехресна гіперчутливість між тієнопіридинами (такими як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»).

Психічні порушення:

- галюцинації, сплутаність свідомості.

Нервова система:

- внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення;
- зміна смакового сприйняття.

Органи зору:

- кровотеча в ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна).

Органи слуху та вестибулярний апарат:

- вертиго.

Судинні розлади:

- гематома;
- тяжка кровотеча, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:

- носова кровотеча;
- кровотечі з дихальних шляхів (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія.

Травний тракт:

- шлунково-кишкові кровотечі, діарея, абдомінальний біль, диспепсія;

- виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм;
- ретроперитонеальний крововилив;
- шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит.

Гепатобіліарна система:

- гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки.

Шкіра та підшкірна клітковина:

- підшкірний крововилив;
- висип, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура);
- бульозні дерматити (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, гострий генералізований екзематозний пустульоз (AGEP)), ангіоневротичний набряк, еритематозний або ексfolіативний висип, кропив'янка, синдром медикаментозної гіперчутливості, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), екзема, плескатий лишай.

Репродуктивна система та молочні залози:

- гінекомастія.

Кістково-м'язова система, сполучна тканина та кісткові порушення:

- м'язово-скелетні крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

Нирки та сечовидільна система:

- гематурія;
- гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

Загальні порушення:

- кровотеча в місці пункції;
- гарячка.

Лабораторні дослідження:

- подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1, 3 або 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АТРОГРЕЛ
(ATROGREL)

Состав:

действующее вещество: клопидогрел;

1 таблетка содержит: клопидогрел в виде клопидогрела бисульфата (в пересчете на 100 % клопидогрел) – 75 мг;

вспомогательные вещества: натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, масло касторовое гидрогенизированное;

пленочная оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), триацетин, кармин (Е 120).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Антитромботические средства. Код АТХ В01А С04

Фармакологические свойства.**Фармакодинамика.**

Клопидогрел селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его рецепторами на поверхности тромбоцитов, блокирует активацию тромбоцитов и таким образом угнетает их агрегацию. Ингибирует также агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами. Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 часа после перорального приема разовой дозы препарата. При повторном применении эффект усиливается, а стабильное состояние достигается через 3-7 дней лечения (средний уровень торможения агрегации составляет 40-60 %). Агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходному уровню в среднем через 7 дней после прекращения применения препарата по мере обновления тромбоцитов.

Фармакокинетика.

После перорального приема препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Концентрация его в плазме крови незначительная и через 2 часа после применения не определяется (менее 0,025 мкг/л). Быстро биотрансформируется в печени. Его основной метаболит (85 % циркулирующего в плазме соединения) является неактивным. Активный тиольный метаболит быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов. В плазме

крови он не обнаруживается. Клопидогрел и основной циркулирующий метаболит обратимо связываются с белками плазмы.

После перорального приема около 50 % принятой дозы выделяется с мочой и 46 % с калом в течение 120 часов после применения. Период полувыведения основного метаболита составляет 8 часов.

Концентрация основного метаболита в плазме у пациентов пожилого возраста (75 лет и старше) значительно выше, однако более высокие концентрации в плазме крови не сопровождаются изменениями в агрегации тромбоцитов и времени кровотечения.

Клинические характеристики.

Показания.

Профилактика проявлений атеротромбоза:

- у больных, перенесших инфаркт миокарда (начало лечения – через несколько дней, но не позже чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения – через 7 дней, но не позже чем через 6 месяцев после возникновения), или у которых диагностировано заболевание периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей);

- у 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 ходе проведения чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);

- с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с АСК (у больных, получающих стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий.

Клопидогрел в комбинации с АСК показан взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, имеющим по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий, которым противопоказано лечение антагонистами витамина К (АВК) и которые имеют низкий риск возникновения кровотечений, для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, в том числе инсульта.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата;

- тяжелая печеночная недостаточность;

- острые кровотечения (в том числе внутричерепные кровоизлияния) и заболевания, способствующие их развитию (например, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Лекарственные средства, связанные с риском кровотечения: существует повышенный риск развития кровотечений из-за потенциального аддитивного эффекта. Одновременное применение лекарственных средств, связанных с риском кровотечения, следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особенности применения»).

Пероральные антикоагулянты: одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами, в том числе с варфарином, не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Особенности применения»). Хотя применение клопидогрела в дозе 75 мг/сутки не изменяет фармакокинетику S-варфарина или международное нормализованное отношение (МНО), у пациентов, которые на протяжении длительного времени принимают варфарин, одновременное применение клопидогрела и варфарина увеличивает риск кровотечения из-за существования независимого влияния на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa: клопидогрел следует с осторожностью назначать пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травм, операций или других патологических состояний, при которых одновременно применяют ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (см. раздел «Особенности применения»).

Ацетилсалициловая кислота (АСК): АСК не изменяет ингибирующего действия клопидогрела на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцируемую коллагеном. Тем не менее, одновременное применение 500 мг АСК дважды в сутки в течение одного дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, продленного в результате приёма клопидогрела. Поскольку фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и АСК может приводить к повышенному риску кровотечения, сопутствующее применение этих препаратов требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»). Однако есть опыт применения клопидогрела и АСК вместе в течение периода до одного года.

Гепарин: в исследовании клопидогрела, проведенном с участием здоровых добровольцев, применение клопидогрела не требовало изменения дозы гепарина и не изменяло влияния гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства: безопасность сопутствующего применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитических средств и гепарина оценивали у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота появления клинически значимого кровотечения была подобной к такой, которая наблюдалась при приеме тромболитических средств и гепарина одновременно с АСК.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в исследовании с участием здоровых добровольцев сопутствующее применение клопидогрела и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия исследований относительно взаимодействия препарата с другими НПВП до настоящего времени не выяснено, возрастает ли риск желудочно-кишечного кровотечения при применении клопидогрела со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелом (см. раздел «Особенности применения»).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): поскольку СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и увеличивают риск кровотечений, при сопутствующем применении СИОЗС с клопидогрелом необходима осторожность.

Другая сопутствующая терапия: так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично под действием CYP2C19, использование препаратов, снижающих активность этого фермента, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови. Клиническая значимость этого взаимодействия не выяснена, поэтому следует избегать одновременного применения мощных или умеренных ингибиторов CYP2C19.

К мощным или умеренным ингибиторам CYP2C19 относятся, например, *омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, цiproфлораксин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, эфавиренц, хлорамфеникол.*

Ингибиторы протонной помпы (ИПП): *омепразол* в дозе 80 мг 1 раз в сутки при сопутствующем применении с клопидогрелом или в пределах 12 часов 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 21 % (поддерживающая доза). Ожидается, что взаимодействие *эзомепразола* с клопидогрелом аналогично.

В результате обсервационного и клинического испытаний получены противоречивые данные относительно клинических последствий этих фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий. В качестве меры пресечения не следует одновременно с клопидогрелом 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 плазменные концентрации активного метаболита уменьшались 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 клопидогрела и *пантопразола*.

Нет доказательств того, что другие препараты, уменьшающие продукцию кислоты в желудке, например *H₂-блокаторы* (кроме *циметидина*, который угнетает активность CYP2C19) или *антациды*, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогрела.

Комбинация с другими лекарственными средствами: был проведен ряд исследований с клопидогрелом и другими препаратами для изучения потенциальных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. При применении клопидогрела с:

- *атенололом, нифедипином* или с обоими препаратами не было выявлено клинически значимого фармакодинамического взаимодействия;
- *фенобарбиталом, циметидином и эстрогенами* не выявлено существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- *дигоксином* или *теофиллином*: фармакокинетические показатели не изменялись;
- *антацидными средствами*: влияния на уровень абсорбции клопидогрела не выявлено;
- *фенитоином* и *толбутамидом*: карбоксильные метаболиты клопидогрела могут угнетать активность цитохрома P450 2C9, что потенциально может приводить к повышению уровня в плазме крови таких лекарственных средств, как *фенитоин, толбутамид*, которые метаболизируются P450 2C9. Но несмотря на это, фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом;
- *субстратами CYP2C8*: глюкуронидный метаболит клопидогрела является мощным ингибитором CYP2C8. Клопидогрел может значительно увеличивать системное воздействие препаратов, подвергающихся метаболизму CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела), поэтому сопутствующее применение клопидогрела с такими препаратами требует регулирования их доз и/или соответствующего мониторинга. Суточная доза репаглинида не должна превышать 4 мг.

За исключением исследований по взаимодействию со специфическими лекарственными средствами, данные которых приведены выше, исследований по взаимодействию клопидогрела с лекарственными средствами, которые обычно назначают пациентам с атеротромбозом, не проводили. Однако пациенты, которые принимали участие в клинических исследованиях с клопидогрелом, применяли много сопутствующих препаратов, в т.ч. *диуретики, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, средства, снижающими уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительную терапию и антагонисты GPIIb/IIIa*, без признаков клинически значимых взаимодействий.

Было продемонстрировано значительное снижение влияния активного метаболита клопидогрела и снижение ингибирования агрегации тромбоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших *антиретровирусную терапию, усиленную ритонавиром или кобициклатом (АРТ)*. Хотя клиническая значимость этих выводов является неопределенной, поступали спонтанные сообщения о повторных окклюзионных событиях после деобструкции или тромботических событий у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших усиленную АРТ во время лечения клопидогрелом. Действие клопидогрела и среднее значение ингибирования агрегации тромбоцитов могут быть снижены при одновременном применении ритонавира. Поэтому, одновременное применение клопидогрела и усиленной АРТ не рекомендуется.

Особенности применения.

Кровотечение и гематологические расстройства.

Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных реакций следует немедленно проводить развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты каждый раз при возникновении симптомов, свидетельствующих о возможном кровотечении при применении препарата. Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрел следует с осторожностью применять пациентам с риском усиления кровотечения вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также пациентам, получающим лечение с АСК, гепарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa или НПВП, в т.ч. ингибиторами ЦОГ-2 или СИОЗС, или другими препаратами, связанными с риском развития кровотечения, такими как пентоксифиллин. Необходимо внимательно следить за возникновением у пациентов любых симптомов кровотечения, в том

числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур или хирургических вмешательств. Одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если планируется хирургическое вмешательство и если антитромботический эффект является временно нежелательным, лечение клопидогрелом следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачам и стоматологам о том, что они принимают клопидогрел перед назначением им любой операции или перед применением любого нового лекарственного средства. Клопидогрел удлиняет время кровотечения, поэтому его следует применять с осторожностью пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

Пациентов следует предупредить, что во время лечения клопидогрелом (отдельно или в комбинации с АСК) остановка кровотечения может занять больше времени, чем обычно, и что они должны сообщать врачу о каждом случае необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП).

Очень редко наблюдались случаи ТТП после применения клопидогрела, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими симптомами, дисфункцией почек или лихорадкой. ТТП является состоянием, которое угрожает жизни и требует немедленного лечения, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия.

Сообщалось о случаях приобретенной гемофилии после применения клопидогрела. В случаях подтвержденного изолированного удлинения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), сопровождающегося или не сопровождающегося кровотечением, следует рассмотреть диагноз приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать соответствующее лечение, применение клопидогрела следует прекратить.

Недавно перенесенный ишемический инсульт.

Из-за недостаточности данных не рекомендуется назначать клопидогрел 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 клопидогрела в плазме крови и менее выраженный антитромбоцитарный эффект. Кроме того, у них значительно чаще возникают сердечно-сосудистые осложнения после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальным функционированием CYP2C19.

Поскольку клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично под действием CYP2C19, применение препаратов, снижающих активность этого фермента, вероятнее всего, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено, поэтому следует избегать сопутствующего применения мощных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Субстраты CYP2C8.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных средств, являющихся субстратами CYP2C8 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перекрестная реактивность между тиенопиридинами.

Пациентов следует расспросить о наличии в анамнезе гиперчувствительности к тиенопиридинам (таким как клопидогрел, тиклопидин, прасугрель), поскольку поступали сообщения о перекрестной аллергии между тиенопиридинами (см. раздел «Побочные реакции»). Применение тиенопиридинов может привести к возникновению аллергических реакций от легкой до тяжелой степени, таких как высыпания, ангиоэдема и/или гематологических реакций, таких как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции и/или гематологические реакции на один тиенопирин, имеют повышенный риск развития такой же или другой реакции на другие тиенопиридины. Рекомендуется мониторинг на наличие признаков гиперчувствительности у пациентов с аллергией на тиенопиридины.

Нарушение функции почек.

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

Нарушение функции печени.

Опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести, которые могут иметь геморрагический диатез, ограничен. Поэтому таким пациентам клопидогрел следует применять с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Вспомогательные вещества.

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью, глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять данный препарат.

Препарат содержит масло касторовое гидрогенизированное, что может вызвать расстройство желудка и диарею.

Если пациент забыл принять дозу препарата, и прошло менее 12 часов после планового приема, препарат необходимо принять как можно быстрее, после чего следующую дозу следует принять вовремя. Если прошло более 12 часов – следует пропустить прием забытой дозы и принять вовремя следующую дозу препарата. Недопустимо принимать двойную дозу препарата.

Во время лечения препаратом не следует принимать алкоголь из-за повышения риска желудочно-кишечного кровотечения.

Особые предостережения относительно удаления остатков и отходов. Любой неиспользованный препарат или отходы нужно уничтожить в соответствии с местными требованиями.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Из-за отсутствия клинических данных о применении клопидогрела в период беременности не рекомендуется назначать препарат беременным женщинам.

Неизвестно, экскретируется ли клопидогрел в грудное молоко, поэтому во время лечения препаратом кормление грудью следует прекратить.

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

Препарат не влияет или оказывает незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами (см. раздел «Побочные реакции»).

Способ применения и дозы.

Взрослые и пациенты пожилого возраста. Препарат назначать по 1 таблетке (75 мг) 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение клопидогрелом следует начинать с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать дозой 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, рекомендуется не превышать дозу АСК 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Результаты исследований свидетельствуют в пользу применения препарата до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

Пациентам с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST клопидогрел следует назначать 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 пациентов в возрасте старше 75 лет начинать без нагрузочной дозы клопидогрела. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать по крайней мере четыре недели. Польза от применения комбинации клопидогрела с АСК свыше 4 недель при этом заболевании не изучалась.

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрел применять в разовой суточной дозе 75 мг. Вместе с клопидогрелом следует начинать применение АСК (в дозе 75-100 мг в сутки) и продолжать его.

В случае пропуска дозы:

- если с момента, когда нужно было принять очередную дозу, прошло меньше 12 часов, пациенту следует немедленно принять пропущенную дозу, а следующую дозу уже принимать в обычное время;
- если прошло более 12 часов, пациенту следует принять следующую дозу в обычное время и не удваивать дозу с целью компенсации пропущенной дозы.

Фармакогенетика. Распространенность аллелей CYP2C19, вызывающих промежуточную и сниженную метаболическую активность CYP2C19, зависит от расовой/этнической принадлежности. Оптимальный режим дозирования у лиц с ослабленным метаболизмом CYP2C19 пока еще не установлен.

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.

Безопасность и эффективность применения клопидогрела детям не установлены, поэтому препарат не следует применять детям.

Передозировка.

Симптомы: удлинение времени кровотечения с последующими геморрагическими осложнениями.

Лечение: симптоматическое. Специального антидота нет. При необходимости немедленной коррекции удлиненного времени кровотечения эффекты клопидогрела можно устранить трансфузией тромбоцитарной массы.

Побочные реакции.

Наиболее распространенной побочной реакцией является кровотечение, которое чаще всего наблюдается в течение первого месяца лечения.

Кровь и лимфатическая система:

- тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия;
- нейтропения, включая тяжелую нейтропению;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. раздел «Особенности применения»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия, приобретенная гемофилия А.

Иммунная система:

- сывороточноподобный синдром, анафилактоидные/анафилактические реакции;
- перекрестная гиперчувствительность между тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрель) (см. раздел «Особенности применения»).

Психические нарушения:

- галлюцинации, спутанность сознания.

Нервная система:

- внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях – с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение;

- изменение вкусового восприятия.

Органы зрения:

- кровотечение в область глаза (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное).

Органы слуха и вестибулярный аппарат:

- вертиго.

Сосудистые нарушения:

- гематома;
- тяжелое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения:

- носовое кровотечение;
- кровотечения из дыхательных путей (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония.

Пищеварительный тракт:

- желудочно-кишечные кровотечения, диарея, абдоминальная боль, диспепсия;
- язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм;
- ретроперитонеальное кровоизлияние;
- желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (в частности язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Гепатобилиарная система:

- острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

Кожа и подкожная клетчатка:

- подкожное кровоизлияние;
- сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура);
- буллезные дерматиты (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, острый генерализованный экзематозный пустулез (AGEP)), ангионевротический отек, эритематозные или эксфолиативные высыпания, крапивница, синдром медикаментозной гиперчувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.

Репродуктивная система и молочные железы:

- гинекомастия.

Костно-мышечная система, соединительная и костная ткани:

- мышечно-скелетные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

Почки и мочевыделительная система:

- гематурия;
- гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

Общие нарушения:

- кровотечение в месте пункции;
- лихорадка.

Лабораторные исследования:

- удлинение времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов.

Срок годности. 2 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере, по 1, 3 или 6 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.