

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## ЛОПІГРОЛ (LOPIGROL)

### **Склад:**

*діюча речовина:* клопідогрель;

1 таблетка містить 97,875 мг клопідогрелю бісульфату, що еквівалентно 75 мг клопідогрелю;

*допоміжні речовини:* гідроксипропілцелюлоза, маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, макрогол 6000, олія рицинова гідрогенізована;

*оболонка:* Opadry II 31K24280 pink (склад: лактоза, моногідрат; титану діоксид (Е 171);

гідроксипропілметилцелюлоза; триацетин; заліза оксид червоний (Е 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* світло-рожевого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Антиагреганти. Код АТС В01А С04.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоциту та подальшу активацію комплексу GРІІb/ІІІа під дією АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів. Для утворення активної інгібіції агрегації тромбоцитів необхідна біотрансформація клопідогрелю. Клопідогрель також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненим АДФ. Клопідогрель необоротно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що увійшли у взаємодію з клопідогрелем, змінюються до кінця їх життєвого циклу. Нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг препарату проявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3-м і 7-м днями. При стабільному стані середній рівень пригнічення агрегації під дією добової дози 75 мг становить від 40 % до 60 %. Агрегація тромбоцитів і тривалість кровотечі повертаються до початкового рівня у середньому через 5 днів після припинення лікування.

#### *Фармакокінетика.*

Всмоктування. Після перорального прийому разової та багаторазових кратних доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Абсорбція становить не менше 50 % за даними екскреції метаболітів клопідогрелю із сечею.

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

*Метаболізм.* Клопідогрель екстенсивно метаболізується у печінці *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається з участю естераз та призводить до гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (яке становить 85 % від усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі крові), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому Р450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолове похідне – активний метаболіт *In vitro* цей метаболічний шлях опосередкований ферментами СYP3A4, СYP2C19, СYP1A2 та СYP2В6. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолове похідне), який був виділений *in vitro*, швидко та незворотно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

**Виведення.** Через 120 годин після прийому внутрішньо міченого<sup>14</sup>C-клопідогрелю у людини приблизно 50 % мітки виводилося із сечею і близько 46 % - із калом. Після перорального прийому разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіта, що циркулює в крові, становить 8 годин після однократного і багатократного застосування препарату.

**Особливі категорії пацієнтів.** Фармакокінетика активного метаболіта клопідогрелю не досліджувалася у наступних особливих категорій пацієнтів.

**Ниркова недостатність.** Після регулярного прийому 75 мг клопідогрелю на добу пацієнтами із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5-15 мл/на хвилину) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %) порівняно із таким же ефектом у здорових добровольців, а час кровотечі був подовжений майже так само, як і у здорових добровольців, які отримували 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість була хорошою в усіх пацієнтів.

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

**Расова приналежність.** Поширеність алелей CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється залежно від расової/етнічної приналежності. Існують обмежені дані стосовно пацієнтів монголоїдної раси, які дають змогу оцінити клінічне значення генотипування цього CYP з точки зору клінічних результатів.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

*Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих*

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 ацетилсаліциловою кислотою (у хворих, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія);
- 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).

*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, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту.

Для отримання додаткової інформації див. розділ «Фармакологічні властивості».

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив). Спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

**Пероральні антикоагулянти.** Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу не змінює фармакокінетичний профіль S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення (INR) у пацієнтів, які впродовж тривалого часу отримують лікування варфарином, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину

збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

*Інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa.* Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa (див. розділ «Особливості застосування»).  
*Ацетилсаліцилова кислота (АСК).* Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторної дії клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК 2 рази на добу протягом одного дня не спричиняло значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, клопідогрель і АСК разом приймали протягом до одного року (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

*Гепарин.* Застосування клопідогрелю не потребує корегування дози гепарину та не змінює дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінює інгібуючої дії клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

*Тромболітичні засоби.* Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та гепарину досліджувалась у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота розвитку клінічно значущих кровотеч була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину з АСК (див. розділ «Побічні реакції»).

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).* Одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшує кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інігібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

*Одночасне застосування інших препаратів.* Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією СYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване, тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів СYP2C19.

До препаратів, що пригнічують активність СYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін та хлорамфенікол.

*Інгібітори протонної помпи (ІПП).* Омепразол у дозі 80 мг 1 раз на добу, при супутньому застосуванні з клопідогрелем або у межах 12 годин між прийомами цих двох препаратів, знижує концентрацію активного метаболіту у крові на 45 % (навантажувальна доза) і 40 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримуюча доза). Очікується, що в аналогічну взаємодію з клопідогрелем вступатиме езомепразол. Існують 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 у крові спостерігалось при застосуванні пантопразолу або лансопразолу.

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

Немає доказів того, що інші лікарські засоби, які зменшують продукування кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H<sub>2</sub> блокатори (за винятком циметидину, який є інгібітором СYP2C9) або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

*Комбінація з іншими лікарськими засобами.* Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *затенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася практично незміненою при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом* та *естрогеном*.

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

*Антацидні засоби* не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це може потенційно підвищувати рівні у плазмі крові таких лікарських засобів як *фенітоїн* і *толбутамід* та *НПЗП*, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9, незважаючи на це, фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

Однак пацієнти, які приймали клопідогрель, застосовували одночасно інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa, без ознак клінічно значущої побічної дії.

### **Особливості застосування.**

#### *Кровотеча та гематологічні розлади*

Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних дій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи інгібітори ЦОГ-2. Необхідно уважно стежити за проявами у хворих симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці та хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У випадку планового хірургічного втручання, що тимчасово не потребує застосування антитромбоцитарних засобів, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у т.ч. стоматолога) про те, що вони приймають клопідогрель, перед призначенням їм будь-якої операції чи перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

Хворих слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж зазвичай і що вони повинні повідомляти лікаря про кожен випадок незвичної (за місцем чи тривалістю) кровотечі.

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

#### *Набута гемофілія*

Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого збільшення АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання про діагностування набутої гемофілії повинно бути розглянуто. Пацієнти, з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати лікування, застосування клопідогрелю повинно бути припинено.

*Нещодавно перенесений ішемічний інсульт* Через недостатність даних не рекомендується призначати клопідогрель у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту.

#### *Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19)*

Фармакогенетика: у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі та менш виражений антитромбоцитарний ефект. Зараз існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта.

Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); перелік інгібіторів CYP2C19 наведено у розділі «Фармакокінетика»).

#### *Перехресна реактивність поміж тієнопіридинів*

Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну реактивність поміж тієнопіридинів (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до важких алергічних реакцій, таких як висип, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які в минулому мали в анамнезі алергічні реакції і/або гематологічні реакції на один тієнопіридин можуть мати підвищений ризик розвитку тієї ж або іншої реакції на інший тієнопіридин. Моніторинг на перехресну реактивність рекомендується.

#### *Порушення функції нирок*

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

#### *Порушення функції печінки*

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Допоміжні речовини*

Лопігрол містить лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози протипоказано приймати цей препарат.

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

#### *Особливі застереження щодо видалення залишків та відходів*

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

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

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

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

#### *Фертильність*

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

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

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

#### ***Спосіб застосування та дози.***

*Дорослі та хворі літнього віку.* Лопігрол слід призначати по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

Для хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або

інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем слід розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, 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 ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена, встановлена користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігається через 3 місяці лікування.

Для хворих 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, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. Користь від комбінації клопідогрелю з АСК понад чотири тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Для пацієнтів з фібриляцією передсердь клопідогрель слід застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

*Діти та підлітки.* Клопідогрель не слід застосовувати дітям оскільки не має даних щодо ефективності препарату.

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

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

### ***Діти.***

Клопідогрель не слід застосовувати дітям і підліткам.

### ***Передозування.***

При передозуванні клопідогрелю може спостерігатися подовження часу кровотечі згодальшими ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

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

### ***Побічні реакції.***

Побічні ефекти, які спостерігалися при застосуванні засобу наведені у таблиці нижче та розподілені за системою органів та частотою їх виникнення: поширені ( від  $\square$  1/100 до  $\square$  1/10), непоширені (від  $\square$  1/1000 до  $\square$  1/100), рідко поширені (від  $\square$  1/10000 до  $\square$  1/1000), дуже рідко поширені (< 1/10000), частота невідома.

<i>Системи органів</i>	<i>Поширені</i>	<i>Непоширені</i>	<i>Рідко поширені</i>	<i>Дуже рідко поширені, частота невідома*</i>
Кров та лімфатична система		Тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія	Нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія
Імунна система				Сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехрестна гіперчутливість поміж тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»)
Психіатричні порушення				Галюцинації, сплутаність свідомості
Нервова система		Внутрішньо-черепні 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 лабіринту			Запаморочення	
Судинна система	Гематома			Тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Носова кровотеча			Кровотечі респіраторного шляху (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія

<i>Системи органів</i>	<i>Поширені</i>	<i>Непоширені</i>	<i>Рідко поширені</i>	<i>Дуже рідко поширені, частота невідома*</i>
Шлунково-кишковий тракт  Гепатобіліарна система	Шлунково-кишкові кровотечі, діарея, абдомінальний біль, диспепсія	Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, закреп, метеоризм	Ретроперитонеальний крововилив	Шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит Гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки
Шкіра та підшкірна клітковина	Підшкірний крововилив	Висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура)		Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, еритематозне висипання, кропив'янка, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозна висипка з еозинофілією та системними проявами (DRESS синдром), екзема, плесканий лишай
Кістково-м'язкова система, сполучна та кісткова тканини				Кістково-м'язкові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія
Нирки та сечовидільна система		Гематурія		Гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові
Загальний стан і реакції у місці введення	Кровотечі у місці ін'єкції			Гарячка
Лабораторні дослідження		Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів		

\* Інформація стосовно клопідогрелю з частотою «частота невідома».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними органами є важливою процедурою. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг співвідношення «користь/ризик» застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень.

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; 1 або 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Білім Ілач Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина Bilimlac San. ve Tic. A.S., Turkey.

**Місцезнаходження.**

Коджаелі ситі, Гебзе дістрікт, Гебзе Організе Санаї Болгеші, 1900 Сокак, №1904, Туреччина / Kocaeli sity, Gebze district, Gebze Organize Sanayi Bolgesi, 1900 Sokak, №1904 Turkey.

**Заявник.**

РОТАФАРМ ЛІМІТЕД, Велика Британія / ROTAPHARMLIMITED United Kingdom