

Состав

действующее вещество: clopidogrel;

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

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза, макрогол 6000, масло касторовое гидрогенизированное, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный;

оболочка: опадрай II розовый (гипромелоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), триацетин, железа оксид красный (Е 172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

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

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Клопидогрель селективно угнетает связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецептором на поверхности тромбоцита и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ и, таким образом, подавляет агрегацию тромбоцитов. Для образования активной ингибиции агрегации тромбоцитов необходима биотрансформация клопидогреля. Клопидогрель также угнетает агрегацию тромбоцитов, индуцированную другими агонистами, путем блокирования повышения активности тромбоцитов высвобожденным АДФ. Клопидогрель необратимо модифицирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Таким образом, тромбоциты, взаимодействующие с клопидогрелем, изменяются до конца их жизненного цикла. Нормальная функция тромбоцитов восстанавливается со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

С первого дня применения препарата в повторных суточных дозах 75 мг проявляется существенное замедление АДФ-индуцированной агрегации

тромбоцитов. Это действие прогрессивно усиливается и стабилизируется между 3-м и 7-м 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 исходному уровню в среднем через 5 дней после прекращения лечения.

Фармакокинетика

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

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

Метаболизм. Клопидогрель экстенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* существует два основных пути его метаболизма: один происходит с участием эстераз и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (которое составляет 85 % от всех метаболитов, циркулирующих в плазме), а к другому привлечены ферменты системы цитохрома P450. Сначала клопидогрель превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрель. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловое производное – активный метаболит. *In vitro* этот метаболический путь опосредованный ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный метаболит клопидогреля (тиоловое производное), который был выделен *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, тем самым препятствуя агрегации тромбоцитов.

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

Фармакогенетика. Известно, что клопидогрель активируется несколькими полиморфными ферментами CYP450. CYP2C19 принимает участие в образовании

как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксолопидогреля. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля и антитромбоцитарные эффекты, по данным измерения агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются в зависимости от генотипа CYP2C19. Аллель CYP2C19*1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, тогда как аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 соответствуют нефункционирующему метаболизму. Аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются ответственными за большинство аллелей, которые ослабляют функцию, у пациентов европеоидной (85 %) и монголоидной (99 %) рас с пониженным метаболизмом. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или ослабленным метаболизмом, встречаются значительно реже. К ним принадлежат CYP2C19*4, *5, *6, *7, и *8, однако у населения они встречаются значительно реже.

Особые категории пациентов. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля не исследовались в нижеприведенных особых категориях пациентов.

Почечная недостаточность. После регулярного применения 75 мг клопидогреля в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-15 мл/в минуту) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выраженным (25%) по сравнению с таким же эффектом у здоровых добровольцев, а время кровотечения было продлено почти так же, как и у здоровых добровольцев, получавших 75 мг клопидогреля в сутки. Клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

Печеночная недостаточность. После регулярного приема 75 мг клопидогреля в сутки в течение 10 дней у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых добровольцев. Среднее увеличение времени кровотечения также было одинаковым в обеих группах.

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

Показания

Профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:

- у больных, перенесших инфаркт миокарда (начало лечения – через несколько дней, но не позднее чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения – через 7 дней, но не позднее чем через 6 месяцев после возникновения) или у которых диагностировано заболевание периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей);
- 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 ацетилсалициловой кислотой (у больных, получающих стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

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

Противопоказания

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Лекарственные средства, применение которых сопровождается повышением риска кровотечений. Через потенциальный аддитивный эффект существует повышенный риск геморрагических осложнений, поэтому одновременное применение таких лекарственных средств с клопидогрелем требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»).

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

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Клопидогрель следует с осторожностью назначать пациентам, получающим ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (см. раздел «Особенности применения»).

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибиторного действия клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрель усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако одновременное применение 500 мг АСК 2 раза в сутки в течение одного дня не вызывало существенного увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие приема клопидогреля. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»). Несмотря на это, клопидогрель и АСК совместно можно применять до 1 года (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Гепарин. Существуют данные о том, что клопидогрель не требовал корректировки дозы гепарина и не изменял действие гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Одновременное применение клопидогреля и напроксена увеличивает количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия исследований по взаимодействию препарата с другими НПВП до сих пор не выяснено, увеличивается ли риск желудочно-кишечных кровотечений при применении со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в частности ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем (см. раздел «Особенности применения»).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Необходимо с осторожностью применять одновременно СИОЗС с клопидогрелем из-за того, что СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск возникновения кровотечений.

Одновременное применение других препаратов. Поскольку клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, скорее всего, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме, а также к снижению клинической эффективности. Следует избегать одновременного применения препаратов, которые подавляют активность CYP2C19.

К препаратам, подавляющим активность CYP2C19, относятся омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и эфавиренц.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП). Омепразол в дозе 80 мг 1 раз в сутки, при одновременном применении с клопидогрелем или в пределах 12 часов между приемами этих препаратов, снижал концентрацию активного метаболита в крови на 45 % (нагрузочная доза) и 40 % (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением подавление агрегации тромбоцитов на 39 % (нагрузочная доза) и 21 % (поддерживающая доза). Ожидается, что взаимодействие эзомепразола с клопидогрелем аналогичное.

В результате обсервационного и клинического испытаний получены противоречивые данные о клинических последствиях этих фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий. В качестве меры пресечения, не следует одновременно с клопидогрелем применять омепразол или эзомепразол.

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 уменьшились на 20 % (нагрузочная доза) и на 14 % (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением среднего показателя подавление агрегации тромбоцитов на 15 % и 11 % соответственно. Полученные результаты указывают на возможность одновременного применения клопидогреля и пантопразола.

Нет доказательств того, что другие лекарственные средства, уменьшающие продуцирования кислоты в желудке, такие как H₂-блокаторы (за исключением циметидина, который является ингибитором CYP2C19) или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля.

Комбинация с другими лекарственными средствами. Не наблюдалось клинически значимого фармакодинамического взаимодействия, если клопидогрель применяли одновременно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля оставалась практически не измененной 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 НПВП, которые метаболизируются P4502C9. Фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелем.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами фермента CYP2C8. Было показано, что клопидогрель увеличивает экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования in vitro показали, что это увеличение экспозиции репаглинида обусловлено ингибированием фермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогреля. Учитывая риск увеличения концентраций в плазме крови, одновременное применение клопидогреля и лекарственных средств, которые выводятся из организма преимущественно с помощью метаболизма, опосредованного ферментом CYP2C8 (таких как репаглинид, паклитаксел), требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»).

За исключением информации о взаимодействии со специфическими лекарственными средствами, приведенной выше, исследований относительно взаимодействия клопидогреля с лекарственными средствами, которые обычно назначают больным атеротромбозом, не проводили. Однако у пациентов,

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 GPIIb/IIIa, не выявлено клинически значимых побочных реакций.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию, усиленную ритонавиром или кобицистатом (АРТ), было продемонстрировано значительное снижение влияния активного метаболита клопидогреля и снижение ингибирования тромбоцитов. Хотя клиническая значимость этих выводов является неопределенной, поступали спонтанные сообщения о повторных окклюзионных явлениях после деобструкции или тромботические явления у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших усиленную АРТ во время лечения клопидогрелем. Действие клопидогреля и среднее ингибирование тромбоцитов могут снижаться при одновременном применении ритонавира. Итак, не рекомендуется одновременно применять клопидогрель и усиленную АРТ.

Особенности применения

Кровотечение и гематологические расстройства. Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных действий следует немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдаются симптомы, которые свидетельствуют о возможном кровотечении (см. раздел «Побочные реакции»). Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрель следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения в результате травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или нестероидных противовоспалительных препаратов, включая ингибиторы ЦОГ-2. Необходимо внимательно следить за проявлениями у больных симптомов кровотечения, в том числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце и хирургических вмешательств. Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае планового хирургического вмешательства, которое временно не требует применения антитромбоцитарных средств, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачу (в т. ч.

стоматологу) о том, что они принимают клопидогрель, перед назначением им какой-либо операции или перед применением нового лекарственного средства. Клопидогрель продлевает длительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

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

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Очень редко наблюдались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) после применения клопидогреля, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП является потенциально опасным состоянием, которое может приводить к летальному исходу, и поэтому нуждается в немедленном лечении, в том числе и проведении плазмафереза.

Приобретенная гемофилия. Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после применения клопидогреля. В случаях подтвержденного изолированного увеличения АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), что сопровождается или не сопровождается кровотечением, вопрос о диагностировании приобретенной гемофилии должен быть рассмотрен. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать лечение, применение клопидогреля должно быть прекращено.

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

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: у пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме и менее выраженный антитромбоцитарный эффект. Сейчас существуют тесты, позволяющие выявить генотип CYP2C19 у пациента.

Поскольку клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, скорее всего, приведет к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме крови. Однако клиническое значение этого

взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»; перечень ингибиторов CYP2C19 приведен в разделе «Фармакокинетика»).

Перекрестная реактивность между тиенопиридинами. Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе гиперчувствительности к другим тиенопиридинам (таким как тиклопидин, прасугрель), потому что существуют данные о перекрестной аллергии между тиенопиридинами (см. раздел «Побочные реакции»). Применение тиенопиридинов может привести к возникновению от легких до тяжелых аллергических реакций, таких как сыпь, отек Квинке, или гематологических реакций, таких как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, которые в прошлом имели в анамнезе аллергические реакции и/или гематологические реакции на один тиенопиридин, могут иметь повышенный риск развития той же или другой реакции на другой тиенопиридин. Мониторинг на перекрестную реактивность рекомендуется.

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

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

Вспомогательные вещества. Клопидогрель-Фармекс содержит лактозу. Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Клопидогрель-Фармекс содержит масло касторовое гидрогенизированное, которое может вызвать расстройство желудка и диарею.

Особые указания по уничтожению остатков и отходов. Неиспользованный препарат или отходы нужно уничтожить в соответствии с местными требованиями.

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

Клопидогрель не влияет или имеет незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Поскольку нет клинических данных о применении клопидогреля в период беременности, нежелательно назначать клопидогрель беременным женщинам.

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

Неизвестно, экскретируется ли клопидогрель в грудное молоко у женщин. Исследования на животных показали, что препарат экскретируется в грудное молоко. Поэтому во время лечения препаратом Клопидогрель-Фармекс кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Взрослые и больные пожилого возраста. Клопидогрель принимать по 75 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

Для больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение клопидогрелем начинать с одноразовой нагрузочной дозы 300 мг, а потом 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 увеличивает риск кровотечения, рекомендуется не превышать дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг. Оптимальная длительность лечения формально не установлена. Существуют данные, свидетельствующие в пользу применения препарата до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

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

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрель применять в однократной суточной дозе 75 мг. Вместе с клопидогрелем следует начать и продолжить применение АСК (в дозе 75-100 мг в сутки).

В случае пропуска приёма дозы:

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

Дети и подростки. Безопасность и эффективность применения препарата детям и подросткам 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»).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата детям не установлены, поэтому его не следует применять пациентам до 18 лет.

Передозировка

При передозировке клопидогрелем может наблюдаться продление времени кровотечения с дальнейшими осложнениями. В случае возникновения кровотечения рекомендуется симптоматическое лечение.

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

Побочные реакции

Побочные реакции распределены по системе «Орган-класс», частота их возникновения определена следующим образом: часто (от $> 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $> 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $> 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена из доступных данных). Для каждого класса системы органов побочные эффекты указанные в порядке снижения их тяжести.

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

Со стороны крови и лимфатической системы.

Нечасто. Тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия.

Редко. Нейтропения, включая тяжелую нейтропению.

Очень редко, частота неизвестна*. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. раздел «Особенности применения»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны сердца.

Очень редко, частота неизвестна*. Коунис-синдром (вазоспастическая аллергическая стенокардия / аллергический инфаркт миокарда) как следствие реакции повышенной чувствительности к клопидогрелю*.

Со стороны иммунной системы.

Очень редко, частота неизвестна*. Сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции, перекрестная гиперчувствительность между тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрель) (см. раздел «Особенности применения») *.

Психические нарушения.

Очень редко, частота неизвестна*. Галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы.

Нечасто. Внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях – с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение.

Очень редко, частота неизвестна*. Изменение вкусового восприятия.

Со стороны органов зрения.

Нечасто. Кровоизлияние в область глаза (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное).

Со стороны органов слуха и лабиринта.

Редко. Вертиго.

Со стороны сосудов.

Часто. Гематома.

Очень редко, частота неизвестна*. Тяжелое кровоизлияние, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.

Часто. Носовое кровотечение.

Очень редко, частота неизвестна*. Кровотечения респираторного пути (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония.

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто. Желудочно-кишечное кровотечение, диарея, абдоминальная боль, диспепсия.

Нечасто. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм.

Редко. Ретроперитонеальное кровоизлияние.

Очень редко, частота неизвестна*. Желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (в частности язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Со стороны гепатобилиарной системы.

Очень редко, частота неизвестна*. Острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто. Подкожное кровоизлияние.

Нечасто. Сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура).

Очень редко, частота неизвестна*. Буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, медикаментозный синдром гиперчувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эритематозные или эксфолиативные высыпания, экзема, плоский лишай.

Расстройства со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

Редко. Гинекомастия

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.

Очень редко, частота неизвестна*. Костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей.

Нечасто. Гематурия.

Очень редко, частота неизвестна*. Гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

Общие нарушения.

Часто. Кровотечение в месте инъекции.

Очень редко, частота неизвестна*. Лихорадка.

Изменения в результатах лабораторных показателей.

Нечасто. Удлинение времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

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

* - информация с частотой «частота неизвестна».

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «ФАРМЕКС ГРУП».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 08301, Киевская обл., город Борисполь, улица Шевченко, дом 100.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).