

Состав

действующее вещество: clopidogrel;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит клопидогреля бисульфата в пересчете на клопидогрел 75 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза моногидрат, натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, магния стеарат, тальк, кремния диоксид, масло касторовое гидрогенизированное, пленочное покрытие SOL Code IC-S-279 (Brown) (в состав входят титана диоксид (E 171) и железа оксид красный (E172)), спирт изопропиловый, дихлорметан.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оранжевые, круглые, двояковыпуклые.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Код АТХ B01A C04.

Фармакодинамика

Механизм действия. Клопидогрел селективно подавляет связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецептором на поверхности тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ и таким образом подавляет агрегацию тромбоцитов. Для образования активного ингибирования агрегации тромбоцитов необходима биотрансформация клопидогреля. Клопидогрел также подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную другими агонистами, путем блокирования повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. Клопидогрел необратимо модифицирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Таким образом, тромбоциты, вошедшие во взаимодействие с клопидогрелем, изменяются до конца их жизненного цикла. Нормальная функция тромбоцитов восстанавливается со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Фармакодинамические эффекты. С первого дня применения в повторных суточных дозах 75 мг оказывается существенное замедление АДФ-

индуцированной агрегации тромбоцитов. Это действие прогрессивно усиливается и стабилизируется между 3 и 7 днями. При стабильном состоянии средний уровень угнетения агрегации под действием суточной дозы 75 мг составляет от 40% до 60%. Агрегация тромбоцитов и продолжительность кровотечения возвращаются к исходному уровню в среднем через 5 дней после прекращения лечения.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема однократной и многократных доз 75 мг клопидогрел быстро всасывается. Средние максимальные концентрации в плазме неизмененного клопидогреля (около 2,2-2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг) достигались примерно через 45 мин после приема дозы. Абсорбция составляет не менее 50%, как показывает экскреция метаболитов клопидогреля с мочой.

Распределение

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

Метаболизм

Клопидогрел 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 в другой вовлечены ферменты системы цитохрома P450. Сначала клопидогрел превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогрела образуется тиоловое производное - активный метаболит. Этот активный метаболит образуется преимущественно с помощью фермента CYP2C19, с участием нескольких других ферментов системы CYP, таких как CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. 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 однократной 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 приема препарата.

Фармакогенетика. CYP2C19 участвует в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля и антитромбоцитарные эффекты, по данным измерения агрегации тромбоцитов *ex vivo*, различаются 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 ответственны за большинство аллелей, 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 относятся CYP2C19 *4, *5, *6, *7 и *8. Пациент с пониженным метаболизмом имеет два нефункциональных аллели, как указано выше. Согласно опубликованным данным генотипы CYP2C19, которые соответствуют пониженному метаболизму, встречаются у 2% пациентов европеоидной расы, 4% пациентов негроидной расы и 14% пациентов китайской национальности. Сейчас существуют тесты, которые позволяют определить генотип CYP2C19.

Особые категории пациентов. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля не исследовались у нижеприведенных особых категорий пациентов.

Почечная недостаточность. После регулярного применения 75 мг клопидогреля в сутки пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина - 5-15 мл в минуту) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выражено (25%) по сравнению с таким же эффектом у здоровых добровольцев, а время кровотечения был удлинённый 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 пациентами с тяжелой печеночной недостаточностью ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых добровольцев. Среднее увеличение времени кровотечения также было одинаковым у 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 с точки зрения клинических результатов.

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 диагностирован заболевания периферических артерий (поражение артерий и атеротромбозом 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;
 - 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 тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий

Клопидогрел в комбинации с ацетилсалициловой кислотой показан взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, которые имеют по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий, в которых существуют противопоказания к лечению антагонистами витамина К и которые имеют низкий риск возникновения кровотечений, для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, в том числе инсульта.

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Острое кровотечение (например, 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 Фламогрель 75 из пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения. Хотя применение клопидогреля в дозе 75 мг в сутки не изменяет фармакокинетический профиль S-варфарина или международное нормализованное отношение (МЧС) у пациентов, которые в течение длительного времени получают лечение варфарином, одновременное применение клопидогреля и варфарина увеличивает риск кровотечения из-за существования независимого влияния на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Клопидогрел следует с осторожностью назначать пациентам, которые получают ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa.

Ацетилсалициловая кислота. Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибирующее действие клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел усиливает действие ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако одновременное применение 500 мг ацетилсалициловой кислоты 2 раза в сутки в течение одного дня не вызывало значительного 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. Несмотря на это, клопидогрел и ацетилсалициловая кислота совместно применяли до 1 года.

Гепарин. По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, клопидогрел не нуждался коррекции дозы гепарина и не изменял действие гепарина на коагуляцию. Одновременное применение

гепарина не меняло ингибирующее действие клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства. Безопасность одновременного применения клопидогреля, фибриноспецифичных или фибринонеспецифических тромболитических агентов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимого кровотечения была аналогична той, что наблюдалась при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, одновременное применение клопидогреля и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия исследований по взаимодействию препарата с другими НПВП до сих пор не выяснено, возрастает риск желудочно-кишечных кровотечений при применении со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в частности ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Необходимо с осторожностью применять одновременно СИОЗС с клопидогрелем, поскольку СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск возникновения кровотечений.

Одновременное применение других препаратов.

Поскольку клопидогрел 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. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры пресечения следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

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

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 в аналогичную взаимодействие с клопидогрелем вступать и эзомепразол.

По результатам обсервационных и клинических исследований получены противоречивые данные о клинических последствий этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных сердечно-сосудистых событий. В качестве меры пресечения не следует одновременно с клопидогрелем применять омепразол или эзомепразол (см. Раздел «Особенности применения»).

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

При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки 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, которые уменьшают продукцию кислоты в желудке, такие как, например, H₂-блокаторы или антациды, влияют на антиагрегационную активность клопидогреля.

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

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

Антацидные средства не влияли на уровень абсорбции клопидогреля.

Данные, полученные в ходе исследований микросом печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильные метаболиты клопидогреля могут подавлять активность цитохрома P450 2C9. Это может потенциально повышать уровни в плазме таких лекарственных средств, как фенитоин и толбутамид и

НПВП, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450 2C9. Несмотря на это, результаты исследования CAPRIE свидетельствуют, что фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом.

Лекарственные средства, которые являются субстратами фермента CYP2C8. Было показано, что клопидогрел увеличивает экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что это увеличение экспозиции репаглинида обусловлено ингибированием фермента CYP2C8 глюкуроновый метаболит клопидогреля. Учитывая риск увеличения концентрации в плазме крови, одновременное применение клопидогреля и лекарственных средств, которые выводятся из организма преимущественно с помощью метаболизма, опосредованного ферментом CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел), требует осторожности (см. Раздел «Особенности применения»).

За исключением информации о взаимодействии со специфическими лекарственными средствами, приведенной выше, исследования по взаимодействию клопидогреля с лекарственными средствами, которые обычно назначают больным атеротромбозом, не проводились. Однако пациенты, которые принимали участие в клинических исследованиях клопидогреля, применяли одновременно другие препараты, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, средства, снижающие уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, противодиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты GPIIb/IIIa, без признаков клинически значимого побочного действия.

Особенности применения

Кровотечение и гематологические расстройства.

Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных реакций следует немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдаются симптомы, свидетельствующие о возможности кровотечения (см. Раздел «Побочные реакции»). Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрел следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами ацетилсалициловой кислоты, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2 или ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС), или другие лекарственные средства, такие как пентоксифиллин, применение которых сопровождается повышением риска геморрагических явлений (см.

раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). 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, когда антитромбоцитарный эффект является временно нежелательным, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачу (в том числе стоматолога) о том, что они принимают клопидогрель, перед назначением им любой операции или перед применением нового лекарственного средства. Клопидогрель удлиняет продолжительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазной).

Пациентов следует предупредить, что во время лечения клопидогрелем (отдельно или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) 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 ТТП после применения клопидогреля, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, дисфункцией почек или лихорадкой. ТТП является потенциально опасным состоянием, которое может привести к летальному исходу, поэтому требует немедленного лечения, в том числе и проведение 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, необходимо рассмотреть вопрос о диагностировании приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать лечение, применение клопидогреля следует прекратить.

Недавно перенесенный ишемический инсульт.

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

Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19).

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

Поскольку клопидогрел 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. Однако клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры пресечения Должны избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19.

Субстраты фермента CYP2C8. Необходимо соблюдать осторожность пациентам, которые получают одновременно клопидогрел и лекарственные средства, являющиеся субстратами фермента CYP2C8 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перекрестная реактивность между тиенопиридинами. Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе повышенной чувствительности к другим тиенопиридинов (таких как тиклопидин, прасугрель), потому что поступали сообщения о перекрестной реактивности между тиенопиридинами. Применение тиенопиридинов может привести к возникновению от легких до тяжелых аллергических реакций, таких как сыпь, отек Квинке, или гематологические реакции, 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 или иной реакции на другой тиенопиридин. Рекомендуется мониторинг на перекрестную реактивность.

Нарушение функции почек.

Терапевтический опыт применения клопидогреля у пациентов с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

Нарушение функции печени.

Опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен, поэтому таким больным клопидогрел следует назначать с осторожностью.

Вспомогательные вещества.

Фламогрель 75 содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы, не должны принимать этот препарат.

Фламогрель 75 содержит масло касторовое гидрогенизированное, которая может вызвать расстройство желудка и диарею.

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

Особые предостережения по удалению остатков и отходов

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

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Из-за отсутствия клинических данных по применению клопидогреля в период беременности нежелательно назначать беременным женщинам (меры предосторожности).

Опыты на животных не выявили прямого или опосредованного отрицательного влияния клопидогреля на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие.

Неизвестно, выводится клопидогрел в грудное молоко. В исследованиях на животных было показано, что клопидогрел выводится в грудное молоко, поэтому во время лечения препаратом кормление грудью следует прекратить.

Фертильность. Во время исследований на лабораторных животных не было выявлено отрицательного влияния клопидогреля на фертильность.

Способ применения и дозы

Взрослые и пациенты пожилого возраста. Фламогрель 75 назначают по 75 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

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

У больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST клопидогрел назначают по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с однократной нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, с применением тромболитических препаратов или без них. Лечение больных в возрасте от 75 лет начинают без нагрузочной дозы клопидогреля. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать по крайней мере 4 недели. Польза от комбинации клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой более 4 недель при этом заболевании не изучалась.

У пациентов с фибрилляцией предсердий клопидогрел применяют в одноразовой дозе 75 мг. Вместе с клопидогрелем следует начать и продолжать применение ацетилсалициловой кислоты (в дозе 75-100 мг в сутки).

В случае пропуска дозы:

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

Дети и подростки. Клопидогрел не следует применять детям, поскольку нет данных об эффективности применения препарата этой категории пациентов.

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

Клопидогрел не следует применять детям, поскольку нет данных об эффективности его применения.

Передозировка

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

Антидот фармакологической активности клопидогреля не известен. При необходимости немедленной коррективной удлиненного времени кровотечения действие клопидогреля может быть прекращено переливанием тромбоцитарной массы.

Побочные реакции

Побочные реакции распределены по системам органов, 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. Для каждого класса системы органов побочные эффекты указанные в порядке снижения их тяжести.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко - нейтропения, включая тяжелую нейтропению; очень редко, частота неизвестна * - ТТП, апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны иммунной системы: очень редко, частота неизвестна * - сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции, перекрестная повышенная чувствительность между тиенопиридинов (например, тиклопидин, прасугрель).

Со стороны психики: очень редко, частота неизвестна * - галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: нечасто - внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях - с летальным исходом), головная боль, парестезии, головокружение очень редко, частота неизвестна * - изменение вкусового восприятия.

Со стороны органа зрения: нечасто - кровоизлияние в область глаза (конъюнктивы, очковая, ретинальная).

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, боль в животе, 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 пищеварительной системы: очень редко, частота неизвестна * - острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: 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 (ГГЕП), ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, медикаментозный синдром повышенной чувствительности, медикаментозные высыпания с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.

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 и реакции в месте введения препарата: часто - кровотечение в месте инъекции; очень редко, частота неизвестна * - лихорадка.

Изменения при лабораторных исследованиях: нечасто - удлинение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов.

* Информация о клопидогреля с частотой «частота неизвестна».

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30 °C.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистеров в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Артура Фармасьютикалз ПБТ. Лтд.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

1505 Портia Роуд, Шри Сити СЭЗ, Сетяведу Мандал, Район Читтор - 517588, штат Андхра-Прадеш, Индия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

Государственного реестра лекарственных средств Украины.