УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от «____»_____20__г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование
Кворекс®

Международное непатентованное название
Клопидогрел

Лекарственная форма, дозировка
Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг

Фармакотерапевтическая группа
Кровь и органы кроветворения. Антитромботические препараты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин. Клопидогрел.
Код АТХ B01AC04

Показания к применению
Вторичная профилактика атеротромботических событий

- взрослые пациенты, страдающие инфарктом миокарда (от нескольких дней до менее 35 дней), ишемическим инсультом (от 7 дней до менее 6 месяцев), или пациенты с диагностированным заболеванием периферических артерий
- взрослые пациенты, страдающие острым коронарным синдромом:
- острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе пациентам, подвергающимся стентированию в ходе чрескожного коронарного вмешательства, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с АСК у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (включая пациентов, перенесших установку стента), или у пациентов, находящихся на медикаментозном лечении, которым показана тромболитическая/фибринолитическая терапия;

Пациентам с транзиторной ишемической атакой (ТИА) от умеренного до высокого риска или малым ишемическим инсультом (ИИ) показан клопидогрел в комбинации с ацетилсалициловой кислотой

- пациентам с ТИА от умеренного до высокого риска (шкала ABCD2[1] ≥4) или малым ИИ (NIHSS[2] ≤3) в течение 24 часов после ТИА или ИИ

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при мерцательной аритмии

- взрослые пациенты с мерцательной аритмией, у которых имеется хотя бы один фактор риска сосудистых событий, пациенты с непереносимостью антагонистов витамина К (АВК) и риск кровотечения у которых низкий, клопидогрел показан в комбинации с АСК для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, включая инсульт головного мозга.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- тяжёлое нарушение функции печени
- острое патологическое кровотечение, такое как кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы.
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Кровотечения и гематологические нарушения

Из-за риска кровотечения и гематологических нежелательных реакций во время лечения при появлении клинических симптомов, указывающих на кровотечение, следует сразу же произвести общий анализ крови и/или провести другие соответствующие анализы. Также как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут быть подвержены риску усиленного кровотечения, связанному с травмой, хирургическими или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, находящихся на лечении АСК, гепарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa или нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), включая ингибиторы ЦОГ-2 или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), сильные индукторы CYP2C19 или другими лекарственными препаратами, имеющими отношение к риску кровотечения, такими как пентоксифиллин. Из-за повышенного риска кровотечения тройная антиагрегантная терапия (клопидогрел + АСК + дипиридамол) для вторичной профилактики инсульта не рекомендуется

[1] Возраст, артериальное давление, клинические особенности, продолжительность и диагноз сахарного диабета

[2] Шкала инсульта национального института здоровья

пациентам с острым некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА. Следует тщательно контролировать пациентов на наличие любых признаков кровотечения, включая скрытое кровотечение особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургического вмешательства. Не рекомендуется одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами, так как это может усилить интенсивность кровотечения.

Если пациенту предстоит перенести элективное хирургическое вмешательство, и антитромбоцитарный эффект временно нежелателен, приём клопидогрела следует прекратить за 7 дней до операции. Перед любой запланированной операцией и приёмом любого нового лекарственного препарата пациенты должны предупреждать врачей и стоматологов о том, что они принимают клопидогрел. Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с патологическими поражениями, предрасполагающими к кровотечению (особенно, желудочно-кишечному и внутриглазному).

Пациентов следует проинформировать, что при приёме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, чем обычно, и что им следует поставить в известность своего лечащего врача, если у них возникнет необычное (по локализации или продолжительности) кровотечение.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Очень редко, после применения клопидогрела, а иногда и после непродолжительной экспозиции отмечались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Она характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сопровождении неврологических изменений, дисфункции почек или лихорадки. ТТП является потенциально смертельным состоянием, требующим незамедлительного лечения, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось, что приём клопидогрела приводит к развитию приобретенной гемофилии. Возможность развития приобретенной гемофилии следует рассматривать при подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), с кровотечением или без. Лечение пациентов с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии и отслеживание их состояния должны проводить специалисты; и приём клопидогрела следует отменить.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

- Начало терапии
    - У пациентов с острым малым ИИ или ТИА от умеренного до высокого риска, двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрел и АСК) следует начинать не позднее, чем через 24 часа после начала события.
    - Отсутствуют данные относительно соотношения "польза-риск" краткосрочной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов

с острым малым ИИ или с ТИА от умеренного до высокого риска с (нетравматическим) внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе.
    - У пациентов с немалым ИИ монотерапию клопидогрелом следует начинать только через первые 7 дней после события.
- Пациенты с немалым ИИ (NIHSS >4)
  Ввиду отсутствия данных использование двойной антитромбоцитарной терапии не рекомендуется.
- Недавний малый ИИ или ТИА от умеренного до высокого риска у пациентов, которым показано или планируется вмешательство
  Отсутствуют данные, поддерживающие использование двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, которым показано лечение каротидной эндартерэктомией или внутрисосудистой тромбэктомией, или у пациентов, которым планируется тромболизис или антикоагулянтная терапия. В этих ситуациях двойная антитромбоцитарная терапия не рекомендуется.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: У пациентов, которые являются медленными метаболизаторами CYP2C19, при рекомендованных дозах у клопидогрела образуется меньше активных метаболитов, и он оказывает меньший эффект на функцию тромбоцитов. Существуют тесты для определения у пациентов генотипа CYP2C19.

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита отчасти благодаря CYP2C19, применение лекарственных препаратов, которые подавляют активность этого фермента, приведет, как ожидается, к сниженным уровням активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость этого взаимодействия на данный момент не определена. В качестве меры предосторожности, одновременно с данным препаратом не рекомендуется использование сильных или среднего действия ингибиторов CYP2C19.

Ожидается, что использование лекарственных средств, индуцирующих активность CYP2C19, приведет к повышению уровня активного метаболита клопидогрела и может усилить риск кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременное применение сильных индукторов CYP2C19.

CYP2C8 субстраты

При одновременном приеме клопидогрела с субстратом CYP2C8 необходимо соблюдать осторожность.

Перекрестные реакции среди тиенопиридинов

В связи с сообщениями о развитии перекрестной реактивности среди тиенопиридинов, пациентов необходимо обследовать на наличие в анамнезе повышенной чувствительности к тиенопиридинам (например, клопидогрел, тиклопидин, празугрел). Тиенопиридины могут стать причиной развития аллергических реакций от легкой до тяжелой степени, таких как сыпь, ангионевротический отек или гематологические перекрестные реакции как

тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, у которых в анамнезе проявлялась аллергическая реакция и/или гематологическая реакция к одному из тиенопиридинов могут иметь повышенный риск развития такой же или другой реакции к другим тиенопиридинам. У пациентов с известной аллергической реакцией к тиенопиридинам рекомендуется вести мониторинг признаков повышенной чувствительности.

Нарушение функции почек

Опыт лечения клопидогрелом пациентов с нарушением функции почек ограничен. Следовательно, в случае таких пациентов клопидогрел следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени

Опыт по применению препарата пациентами с нарушением функции печени средней степени тяжести, склонными к геморрагическому диатезу, ограничен. В связи с этим, в этой популяции клопидогрел должен применяться с осторожностью.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственные средства, повышающие риск кровотечения: Существует повышенный риск возникновения кровотечения из-за потенциального аддитивного эффекта. Одновременный прием с лекарственными средствами, повышающими риск кровотечения, должен осуществляться с осторожностью.

Пероральные антикоагулянты: Одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами не рекомендовано, так как данная комбинация может усилить кровотечение. Несмотря на то, что приём 75 мг клопидогрела в сутки не изменял фармакокинетику S-варфарина и международное нормализованное отношение (МНО) у пациентов, длительно принимавших терапию варфарином, одновременный прием клопидогрела с варфарином повышает риск кровотечения из-за самостоятельных эффектов на гемостаз обоих препаратов.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa: Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов, которые одновременно получают ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Ацетилсалициловая кислота (АСК): АСК не изменяет обусловленное клопидогрелом угнетение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, однако клопидогрел усиливает эффект АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Тем не менее, одновременный приём АСК по 500 мг дважды в день на протяжении суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, обусловленного приёмом клопидогрела. Между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое ведёт к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов следует осуществлять с осторожностью. Тем не менее, клопидогрел и АСК назначались совместно вплоть до одного года.

Гепарин: В клинических исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев клопидогрел не повлек за собой необходимости в изменении

дозы или изменения эффекта гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не влияло на угнетение агрегации тромбоцитов, вызванной клопидогрелом. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое ведёт к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов должно осуществляться с осторожностью.

Тромболитические средства: Безопасность совместного применения клопидогрела с фибринспецифическими и нефибринспецифическими тромболитическими средствами и гепаринами была исследована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась при применении тромболитических средств и гепарина совместно с АСК.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): В клинических исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличило скрытую кровопотерю из желудочно-кишечного тракта. Однако, вследствие отсутствия достаточных клинических исследований по взаимодействиям с другими НПВС, в настоящее время не ясно, характерен ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений для всех НПВС. Следовательно, одновременное применение НПВС (в том числе ингибиторов ЦОГ-2) и клопидогрела требует осторожности.

СИОЗ (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина): Поскольку СИОЗ влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск кровотечений, их совместное назначение с клопидогрелом требует осторожности.

Другая одновременно проводимая терапия:

Индукторы CYP2C19: поскольку клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью CYP2C19, то ожидается, что применение лекарственных средств, подавляющих активность этого энзима, приведёт к повышению лекарственных концентраций активного метаболита клопидогрела. Рифампицин сильно индуцирует CYP2C19, что приводит как к увеличению уровня активного метаболита клопидогрела, так и к ингибированию тромбоцитов, что, в частности, может усиливать риск кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременное применение сильных индукторов CYP2C19.

Ингибиторы CYP2C19: Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита отчасти благодаря CYP2C19, применение лекарственных препаратов, которые подавляют активность этого фермента, приведет, как ожидается, к сниженным уровням активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость этого взаимодействия на данный момент не определена. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременный прием сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19.

К лекарственным препаратам, подавляющим CYP2C19, относятся омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и эфавиренз.
Ингибиторы протонной помпы (ИПП): Омепразол в дозе 80 мг один раз в сутки, принимавшийся либо одновременно с клопидогрелом, либо с соблюдением 12-часового интервала между приёмами двух лекарственных препаратов, снизил экспозицию активного метаболита на 45% (нагрузочная доза) ингибирования агрегации тромбоцитов на 39% (нагрузочная доза) и 21% (поддерживающая доза). Ожидается, что эзомепразол, принимавшийся одновременно с клопидогрелом, также приведет к снижению экспозиции активного метаболита.
Противоречивые данные о клиническом значении этого фармакокинетического (ФК)/фармакодинамического (ФД) взаимодействия, выражаемого в важных кардиоваскулярных событиях, были представлены как в наблюдательных, так и в клинических исследованиях. В качестве меры предосторожности не следует одновременно с клопидогрелом применять омепразол или эзомепразол. Менее выраженные снижения экспозиции метаболита наблюдались в случае пантопразола и лансопразола.
Плазменные концентрации активного метаболита были снижены на 20% (нагрузочная доза) и на 14% (поддерживающая доза) во время лечения пантопразолом в дозе по 80 мг один раз в сутки. Это сопровождалось снижением среднего ингибирования агрегации тромбоцитов на 15% и 11% соответственно. Эти результаты означают, что клопидогрел можно применять вместе с пантопразолом.
Доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы Н2-рецепторов или антациды, препятствуют антитромбоцитарной активности клопидогрела, нет.
Усиленная антиретровирусная терапия (АРТ): ВИЧ-инфицированные пациенты, получавшие антиретровирусную терапию (АРТ), подвержены высокому риску сосудистых событий.
Было продемонстрировано значительное снижение ингибирования тромбоцитов у пациентов, получивших усиленную ритонавиром или кобицистатом АРТ.
Хотя клиническая значимость полученных результатов окончательно не подтверждена, в полученных спонтанных сообщениях описывались ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие усиленную АРТ с ритонавиром, у которых наблюдались случаи повторной окклюзии после реканализации или перенесли тромботические события при применении нагрузочной дозы клопидогрела. Средний уровень показателей ингибирования тромбоцитов может быть снижен при одновременном применении клопидогрела с ритонавиром. Поэтому следует избегать одновременного назначения клопидогрела с усиленной АРТ.
Другие лекарственные препараты: Был проведен ряд других клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможного фармакодинамического и

фармакокинетического (ФК) взаимодействия. Клинически важных фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось, когда клопидогрел применялся совместно с атенололом или нифедипином или с этими обоими веществами. Одновременное применение фенобарбитала или эстрогена не оказало существенного влияния на фармакодинамическую активность клопидогрела.

Фармакокинетика дигоксина и теофиллина не изменилась при одновременном применении клопидогрела. Антацидные средства не изменили степень абсорбции клопидогрела.

Согласно данным из исследования CAPRIE, фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются с помощью CYP2C9 можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом.

CYP2C8 субстрат лекарственных средств: доказано, что клопидогрел увеличивает воздействие репаглинида у здоровых добровольцев. *In vitro* исследования доказали, что увеличение воздействия репаглинида имеет место благодаря ингибированию CYP2C8 глюкуронидом метаболита клопидогрела. Из-за риска увеличения концентрации в плазме одновременный прием клопидогрела и лекарственных средств, предварительно очищенных CYP2C8 метаболизмом (репаглинид, паклитаксел), должно осуществляться с осторожностью.

Помимо препаратов, о которых шла речь выше, исследования взаимодействия клопидогрела с другими лекарственными препаратами, обычно назначаемыми пациентам с атеротромбозом не проводились. Однако для участвовавших в клинических испытаниях пациентов, принимавших, наряду с клопидогрелом, самые разнообразные препараты, не отмечалось клинически значимых нежелательных взаимодействий. К числу указанных препаратов относятся диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин конвертирующего фермента (ингибиторы АКФ), антагонисты кальция, препараты для снижения уровня холестерина, коронарные вазодилататоры, противодиабетические препараты (в т. ч. инсулин), противоэпилептические средства, а также блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов.

Как и в случае других пероральных ингибиторов P2Y12, одновременное введение опиоидных агонистов может задерживать и уменьшать абсорбцию клопидогрела, вероятно, из-за замедленного опорожнения желудка. Клиническая значимость неизвестна. Рассмотрите возможность применения парентерального антиагреганта у пациентов с острым коронарным синдромом, которым требуется одновременное введение морфина или других опиоидных агонистов.

Розувастатин: было показано, что клопидогрел увеличивает экспозицию розувастатина у пациентов в 2 раза (AUC) и 1,3 раза (Cmax) после приема клопидогрела в дозе 300 мг и в 1,4 раза (AUC) без влияния на Cmax после повторного приема клопидогрела в дозе 75 мг.

Специальные предупреждения

Вспомогательные вещества

Кворекс® содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Во время беременности или лактации

Ввиду отсутствия клинических данных о воздействии клопидогрела во время беременности, в качестве меры предосторожности желательно не применять клопидогрел во время беременности.

Доклинические исследования не выявили прямых или косвенных неблагоприятных воздействий препарата на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие.

Неизвестно, проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека. Доклинические исследования показали, что клопидогрел проникает в грудное молоко. В качестве меры предосторожности, во время лечения препаратом Кворекс® не следует продолжать кормление грудью.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Кворекс® не влияет или же оказывает несущественное влияние на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Взрослые и пожилые пациенты

Клопидогрел следует принимать в однократной суточной дозе 75 мг.

У пациентов, страдающих синдромом острой коронарной недостаточности:

- синдром острой коронарной недостаточности без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение клопидогрелом следует начинать с однократной нагрузочной дозой 300 мг или 600 мг. Нагрузочная доза 600 мг может рассматриваться у пациентов <75 лет, если планируется чрескожное коронарное вмешательство. Лечение клопидогрелом следует продолжать в дозе 75 мг один раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг в сутки). Так как более высокие дозы АСК были сопряжены с повышенным риском кровотечения, рекомендуется, чтобы доза АСК не превышала 100 мг. Данные клинических исследований служат основанием для применения препарата до 12 месяцев, максимальный положительный эффект наблюдается после 3 месяцев лечения.
- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: клопидогрел следует принимать в однократной суточной дозе 75 мг, начиная с нагрузочной дозы 300 мг, в комбинации с АСК и другими тромболитическими средствами или без них. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать, по крайней мере, в течение

4-х недель. Положительный эффект лечения комбинацией клопидогрела с АСК свыше 4-х недель при данной ситуации не изучался.

- Ожидаемое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): клопидогрел следует начинать с нагрузочной дозы 600 мг у пациентов, перенесших первичное ЧКВ, и у пациентов, перенесших ЧКВ через более чем 24 часа после получения фибринолитической терапии. Пациентам ≥ 75 лет дозу 600 мг следует назначать с осторожностью. Нагрузочная доза клопидогрела 300 мг должна быть назначена пациентам, перенесшим ЧКВ, в течение 24 часов после фибринолитической терапии.

Лечение клопидогрелом следует продолжать в дозе 75 мг один раз в день с АСК в дозе 75–100 мг в день. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать до 12 месяцев.
Взрослые пациенты с ТИА умеренного и высокого риска или незначительным ИИ:

- взрослым пациентам с ТИА умеренного и высокого риска (оценка ABCD2 ≥4) или легким ИИ (NIHSS ≤3) следует назначать нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг, а затем клопидогрел 75 мг один раз в день и АСК (75–100 мг один раз в день). Лечение клопидогрелом и АСК следует начинать в течение 24 часов после события и продолжать в течение 21 дня с последующей однократной антиагрегантной терапией.

Пациентам с мерцательной аритмией клопидогрел следует назначать в однократной суточной дозе, равной 75 мг. Следует начать прием АСК (75-100 мг в сутки) и продолжить её применение в комбинации с клопидогрелом.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Синдром острой коронарной недостаточности без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): нагрузочная доза 600 мг может рассматриваться у пациентов <75 лет, если планируется чрескожное коронарное вмешательство.

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: для пациентов, находящихся на медикаментозном лечении, которым показана тромболитическая/фибринолитическая терапия: у пациентов старше 75 лет клопидогрел следует начинать без нагрузочной дозы.

Для пациентов, перенесших первичное ЧКВ, и пациентов, перенесших ЧКВ более чем через 24 часа после получения фибринолитической терапии: пациентам ≥ 75 лет дозу 600 мг следует назначать с осторожностью.

Дети

Клопидогрел нельзя назначать детям ввиду сомнений, касающихся его эффективности

Пациенты с нарушениями функции почек

Опыт лечения пациентов с нарушением почечной функции ограничен.

Пациенты с нарушениями функции печени
Опыт лечения пациентов с заболеванием печени средней степени тяжести, у которых возможен геморрагический диатез, ограничен.
Метод и путь введения
Для приема внутрь, независимо от приема пищи.
Длительность лечения
Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена.
Меры, которые необходимо принять в случае передозировки
Симптомы
Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий.
Лечение
Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.
Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата
Если доза пропущена:

- прошло меньше 12 часов после обычного запланированного времени приёма лекарства: пациентам следует принять дозу немедленно и после этого следующую дозу принять во время обычного запланированного приёма лекарства
- прошло больше 12 часов: пациентам следует принять следующую дозу во время обычного запланированного приёма лекарства, но нельзя принимать двойную дозу.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата
Обратитесь к врачу за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае
Часто

- гематома
- носовое кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение
- диарея
- боль в животе
- диспепсия
- образование кровоподтеков

- кровотечение в месте инъекции

Нечасто

- тромбоцитопения
- лейкопения
- эозинофилия
- внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях — с летальным исходом)
- головная боль
- парестезии
- головокружение
- кровоизлияние в область глаза (конъюнктивальный, окулярный, ретинальный)
- язва желудка и двенадцатиперстной кишки
- гастрит
- рвота
- тошнота
- запор
- метеоризм
- сыпь
- зуд
- внутрикожные кровоизлияния (пурпура)
- гематурия
- удлинение времени кровотечения
- снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов

Редко

- нейтропения, включая тяжелую нейтропению
- вертиго
- ретроперитонеальное кровоизлияние
- гинекомастия

Очень редко

- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)
- апластическая анемия
- панцитопения
- агранулоцитоз
- тяжелая тромбоцитопения
- гранулоцитопения
- анемия
- приобретенная гемофилия А
- галлюцинации
- спутанность сознания
- изменение вкуса, потеря вкуса

- тяжелое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия
- кровотечения в респираторных путях (кровохарканье, легочное кровотечение)
- бронхоспазм
- интерстициальный пневмонит
- эозинофильная пневмония
- желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом
- панкреатит
- колит (в частности, язвенный или лимфоцитарный)
- стоматит
- острая печеночная недостаточность
- гепатит
- аномальные результаты показателей функции печени
- буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП))
- ангионевротический отек
- макулопапулезная
- эритематозная или эксфолиативная сыпь
- крапивница
- медикаментозный синдром гиперчувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
- экзема
- красный плоский лишай
- костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз)
- артрит
- артралгия
- миалгия
- гломерулонефрит
- повышение уровня креатинина в крови
- лихорадка

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел
- сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции, перекрестная чувствительность к лекарственным средствам группы тиенопиридинов (таких как тиклопидин, прасугрель), аутоиммунный синдром инсулина, который может привести к тяжелой гипогликемии, особенно у пациентов с подтипом HLA DRA4 (чаще встречается у японцев).

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

Дополнительные сведения
Состав лекарственного препарата
Одна таблетка содержит
активное вещество - клопидогрела бисульфат (гидросульфата) 99.18 мг
(в пересчете на клопидогрел (75.00 мг)),
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, коповидон (Коллидон VA 64), кросповидон XL-10, тальк, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат,
состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (Е 171), триацетин, масло вазелиновое.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса
Таблетки, двояковыпуклые, покрытые оболочкой, белого или белого с кремоватым оттенком цвета.

Форма выпуска и упаковка
По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги ПА/АЛ/ПВХ (OPA/AL/PVC) и фольги алюминиевой.
По 2 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.
Пачки с лекарственным препаратом помещают в коробки из картона.

Срок хранения
2 года
Не применять по истечении срока годности!

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

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Сведения о производителе
АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81
Номер телефона +7 7252 (610151)
Номер автоответчика +7 7252 (561342)
Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Держатель регистрационного удостоверения
АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81
Номер телефона +7 7252 (610151)
Номер автоответчика +7 7252 (561342)
Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81
Номер телефона +7 7252 (610150)
Адрес электронной почты phv@santo.kz