

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
29.12.2015 № 915
Реєстраційні посвідчення
№ UA/14800/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.07.2017 № 798

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АГРЕЛЬ 75 мг
(AGREL 75 mg)

Склад:

діюча речовина: clopidogrel;

1 таблетка містить клопідогрелю бесилату 111,85 мг, що еквівалентно клопідогрелю 75 мг;

допоміжні речовини: макрогол 6000, целюлоза мікрокристалічна (Е 460), кросповідон, олія рицинова гідрогенізована; плівкова оболонка (етилцелюлоза (Е 462), макрогол 6000, титану діоксид (Е 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: від білого до майже білого кольору, мармурові, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти.

Код АТХ В01А С04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Клопідогрель – це препарат, один із метаболітів якого є інгібітором агрегації тромбоцитів. Для утворення активного метаболіту, що пригнічує агрегацію тромбоцитів, необхідна біотрансформація клопідогрелю під дією CYP450. Активний метаболіт клопідогрелю селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) із відповідним рецептором P2Y₁₂ тромбоцита та подальшу АДФ-опосередковану активацію глікопротеїнового комплексу GPIIb/IIIa і, таким чином, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Внаслідок необоротного зв'язування, тромбоцити, що вступили у взаємодію із клопідогрелем, ушкоджуються до кінця їх життєвого циклу (приблизно 7-10 днів), і нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів. Агрегація тромбоцитів, індукована іншими агоністами, крім АДФ, також пригнічується внаслідок блокування посиленої активації тромбоцитів під дією вивільненого АДФ.

Оскільки активний метаболіт утворюється під дією ферментів CYP450, окремі з яких відзначаються поліморфізмом або пригнічуються іншими лікарськими засобами, належне пригнічення тромбоцитів може спостерігатися не в усіх пацієнтів.

Фармакодинамічні ефекти

При застосуванні препарату у повторних добових дозах 75 мг істотне пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів спостерігається з першого дня; ефект прогресивно

посилиється, стабілізуючись на 3-7 день. У рівноважному стані середній рівень пригнічення при застосуванні дози 75 мг на добу становить від 40 до 60 %. Агрегація тромбоцитів і тривалість кровотечі повертаються до початкового рівня в середньому через 5 днів після припинення лікування.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Клопідогрель швидко абсорбується після одноразового та повторного перорального прийому дози 75 мг/добу. Середня максимальна концентрація незміненого клопідогрелю у плазмі крові (приблизно 2,2-2,5 нг/мл після перорального прийому разової дози 75 мг) досягається приблизно через 45 хвилин після прийому. Абсорбція становить щонайменше 50 %, виходячи із ниркової екскреції метаболітів клопідогрелю.

Розподіл

Клопідогрель та його основний циркулюючий (неактивний) метаболіт оборотно зв'язуються з білками плазми крові людини *in vitro* (98 % та 94 % відповідно). Зв'язування *in vitro* є ненасичуваним у широкому діапазоні концентрацій.

Біотрансформація

Клопідогрель швидко метаболізується у печінці. *In vitro* та *in vivo* метаболізм клопідогрелю відбувається двома основними метаболічними шляхами: один опосередковується естеразами та призводить до гідролізу із утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (що становить 85 % усіх циркулюючих у крові метаболітів), а другий опосередковується рядом цитохромів P450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У ході подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрель перетворюється на активний метаболіт – тіолове похідне клопідогрелю. *In vitro* цей метаболічний шлях опосередковується CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 та CYP2B6. Активний тіоловий метаболіт, що був виділений *in vitro*, швидко і необоротно зв'язується із рецепторами тромбоцитів, пригнічуючи таким чином їх агрегацію.

C_{max} активного метаболіту після прийому одноразової навантажувальної дози клопідогрелю 300 мг вдвічі вища, ніж після чотирьох днів застосування підтримуючої дози 75 мг. C_{max} досягається приблизно через 30-60 хвилин після прийому дози.

Виведення

Після перорального прийому ^{14}C -міченого клопідогрелю людиною приблизно 50 % дози виводиться із сечею и приблизно 46 % із калом впродовж 120 годин. Період напіввиведення клопідогрелю після перорального одноразового прийому дози 75 мг становить приблизно 6 годин. Період напіввиведення основного циркулюючого (неактивного) метаболіту після одноразової та повторних доз становив 8 годин.

Фармакогенетика

CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіту, так і проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю та антитромбоцитарні ефекти, за даними вимірювання агрегації тромбоцитів *ex vivo*, відрізняються залежно від генотипу CYP2C19.

Алель CYP2C19*1 відповідає повністю функціональному метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 нефункціональні. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідальні за більшість алелей, що ослаблюють функцію у повільних метаболізаторів європеїдної (85 %) та монголоїдної (99 %) рас. Інші алелі, асоційовані із відсутнім або послабленим метаболізмом, менш часті; до них належать CYP2C19*4, *5, *6, *7 та *8. Повільні метаболізатори мають два нефункціональні алелі, зазначені вище. Згідно із опублікованими даними, генотип CYP2C19, що спричиняє знижений метаболізм, зустрічається приблизно у 2 % пацієнтів європеїдної раси, 4 % – негроїдної раси та 14 % – китайської національності. Існують тести, що дають змогу встановити генотип CYP2C19 пацієнта.

Фармакокінетика в окремих клінічних популяціях

Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю в окремих популяціях не вивчалась.

Порушення функції нирок

Після багаторазового застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу пацієнтам із тяжкими хворобами нирок (кліренс креатиніну 5-15 мл/хв) пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %), ніж у здорових добровольців, однак подовження часу кровотечі було майже таким самим, як і у здорових добровольців, які приймали по 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість препарату також була доброю в усіх пацієнтів.

Порушення функції печінки

Після багаторазового застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу протягом 10 днів пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було подібним до такого у здорових добровольців. Середнє подовження часу кровотечі також було подібним у цих двох групах.

Расова приналежність

Поширеність алелей CYP2C19, що є причиною проміжної та слабкої метаболічної активності CYP2C19, відрізняється залежно від раси/етнічного походження (див. розділ «Фармакогенетика»). У літературі існують обмежені дані стосовно пацієнтів азійського походження, що дають змогу оцінити клінічне значення генотипування цього CYP з точки зору клінічних результатів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування – через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування – через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення), або хворих, в яких діагностовано захворювання периферичних артерій;
- хворих із гострим коронарним синдромом:
 - гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), в тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації із ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
 - із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації із ацетилсаліциловою кислотою (у хворих, які отримують медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія).

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату.
- Тяжке порушення функції печінки.
- Гостра кровотеча (наприклад пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти: одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі. Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг/добу не змінювало фармакокінетичні показники S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення

(МНС) у хворих, які застосовували варфарин протягом тривалого часу, супутнє застосування клопідогрелю із варфарином підвищує ризик виникнення кровотечі через незалежний вплив на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїну Пб/Ша: клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які одночасно застосовують інгібітори глікопротеїну Пб/Ша.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК): АСК не змінювала інгібіторну дію клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилював дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК два рази на добу протягом одного дня не спричиняло значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Між клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою можлива фармакодинамічна взаємодія, що підвищує ризик кровотечі. Тому одночасне застосування цих препаратів потребує обережності. Незважаючи на це, клопідогрель та АСК одночасно застосовували протягом до одного року.

Гепарин: застосування клопідогрелю не призводило до необхідності коригувати дозу гепарину і не змінювало дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючу дію клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Між клопідогрелем та гепарином можлива фармакодинамічна взаємодія, що підвищує ризик кровотечі, тому одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітики: безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітиків та гепарину була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота клінічно значущої кровотечі була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні фібринолітиків та гепарину з АСК.

НПЗП: одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень з іншими НПЗП на даний час не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗП. Тому при одночасному застосуванні НПЗП, в тому числі інгібіторів ЦОГ-2, із клопідогрелем слід дотримуватися обережності.

СІЗЗС: оскільки СІЗЗС впливають на агрегацію тромбоцитів та підвищують ризик виникнення кровотечі, при одночасному застосуванні СІЗЗС із клопідогрелем потрібна обережність.

Одночасне застосування інших препаратів: оскільки клопідогрель перетворюється на свій активний метаболіт частково під дією СYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі. Клінічна значущість цієї взаємодії не встановлена. Як застережний захід слід уникати одночасного застосування потужних або помірних інгібіторів СYP2C19.

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

Інгібітори протонного насоса (ІПН): застосування омепразолу у дозі 80 мг один раз на день одночасно із клопідогрелем або із 12-годинним інтервалом між прийомом цих препаратів призводило до зниження експозиції активного метаболіту на 45 % (навантажувальна доза) та 40 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням антитромбоцитарного ефекту на 39 % (навантажувальна доза) та 21 % (підтримуюча доза). Очікується, що езомепразол також вступатиме у подібну взаємодію із клопідогрелем.

Існують суперечливі дані щодо клінічного значення цієї фармакокінетичної (ФК)/фармакодинамічної (ФД) взаємодії з точки зору розвитку значних серцево-судинних явищ. Як застережний засіб не рекомендується застосовувати омепразол або езомепразол одночасно із клопідогрелем.

Менш виражене зниження експозиції метаболіту спостерігалася при застосуванні пантопразолу або ланзопразолу.

Концентрації активного метаболіту у плазмі крові знижувалися на 20 % (навантажувальна доза) та 14 % (підтримуюча доза) при супутньому застосуванні пантопризолу у дозі 80 мг один раз на добу. Це супроводжувалося зниженням середнього показника інгібування агрегації тромбоцитів на 15 % та 11 % відповідно. Такі результати вказують на те, що клопідогрель можна застосовувати супутньо із пантопризолом.

Доказів того, що інші препарати, які зменшують вироблення кислоти у шлунку, такі як H₂-блокатори (крім циметидину, що є інгібітором CYP2C19), або антациди, впливатимуть на антитромбоцитарну активність клопідогрелю, немає.

Інші препарати: клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з атенололом, ніфедипіном або обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю практично не змінювалась при одночасному застосуванні із фенобарбіталом або естрогеном.

Фармакокінетичні властивості дигоксину або теофіліну не змінювалися при одночасному застосуванні із клопідогрелем. Антацидні засоби не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Фенітоїн та толбутамід, що метаболізуються CYP2C9, можна безпечно застосовувати одночасно із клопідогрелем.

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження взаємодії клопідогрелю із лікарськими засобами, які звичайно призначають хворим на атеротромбоз, не проводилися. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях клопідогрелю, одночасно застосовували різні препарати, в тому числі діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (в тому числі інсулін), протиепілептичні засоби, а також антагоністи GPIIb/IIIa, без ознак клінічно значущої несприятливої взаємодії.

Особливості застосування.

Кровотечі та гематологічні розлади

Через ризик виникнення кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються клінічні симптоми, що свідчать про можливість кровотечі. Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід обережно застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), в тому числі інгібіторів ЦОГ-2 або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС). Необхідно уважно стежити за проявами у хворих будь-яких симптомів кровотечі, в тому числі прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці або хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки він може посилити інтенсивність кровотеч.

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

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

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)

Дуже рідко спостерігалися випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП характеризується тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією із неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно летальним станом, що потребує негайного лікування, в тому числі плазмаферезом.

Набута гемофілія

Повідомлялося про випадки набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У разі підтверджених окремих випадків подовження активованого часткового тромбопластинового часу (аЧТЧ), із кровотечею або без, слід розглянути можливість набутої гемофілії. Пацієнти із підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні проходити лікування під наглядом спеціалістів, а застосування клопідогрелю слід припинити.

Нещодавній ішемічний інсульт

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

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: у пацієнтів із повільним метаболізмом CYP2C19 при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелю спостерігається менша концентрація його активного метаболіту та менш виражений антитромбоцитарний ефект. Існують тести, що дають змогу встановити генотип CYP2C19 пацієнта.

Оскільки клопідогрель перетворюється на свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, застосування препаратів, що знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю. Клінічна значущість цієї взаємодії не встановлена. Як застережний захід слід уникати одночасного застосування із клопідогрелем потужних або помірних інгібіторів CYP2C19.

Перехресні реакції на препарати групи тієнопіридинів

Анамнез пацієнтів слід перевіряти на наявність підвищеної чутливості до тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тіклопідин, прасугрель), оскільки надходили повідомлення про перехресні реакції на препарати цієї групи. Тієнопіридини можуть спричиняти алергічні реакції від легкої до сильної тяжкості, такі як висип, ангіоневротичний набряк або гематологічні перехресні реакції, такі як тромбоцитопенія та нейтропенія. Хворим, у яких раніше виникали алергічні та/або гематологічні реакції на один із тієнопіридинів, може загрожувати підвищений ризик розвитку тих самих або інших алергічних реакцій на інший тієнопіридин. Рекомендується спостерігати за пацієнтами із відомою алергією на тієнопіридини щодо розвитку у них проявів підвищеної чутливості.

Порушення функції нирок

Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із порушенням функції нирок обмежений. Тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю.

Порушення функції печінки

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений. Тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю.

Допоміжні речовини

АГРЕЛЬ 75 мг містить олію рицинову гідрогенізовану, що може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом АГРЕЛЬ 75 мг годування груддю слід припинити.

Фертильність

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

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

Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати із механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та хворі літнього віку

Клопідогрель призначають у дозі 75 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

У хворих із гострим коронарним синдромом:

- гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q): лікування клопідогрелем починають із застосування одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім застосовують по 75 мг клопідогрелю 1 раз на добу (із ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК було пов'язане з вищим ризиком кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу АСК 100 мг. Оптимальна тривалість лікування офіційно не встановлена. Результати досліджень свідчать на користь застосування до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування;

- гострий інфаркт міокарда із підйомом сегмента ST: клопідогрель призначають по 75 мг один раз на добу, починаючи із одноразової добової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із тромболітиками або без них. Лікування хворих віком понад 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після реєстрації симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від комбінації клопідогрелю з АСК понад 4 тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовують в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу).

У випадку пропущеної дози:

- якщо з моменту, коли було потрібно приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, слід негайно прийняти пропущену дозу, а наступну прийняти у звичайний час;
- якщо минуло більше 12 годин, слід прийняти наступну дозу у звичайний час; подвійну дозу приймати не потрібно.

Порушення функції нирок

Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із порушенням функції нирок обмежений.

Порушення функції печінки

Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений.

Діти.

Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності препарату.

Передозування.

При передозуванні клопідогрелю можливе подовження часу кровотечі із подальшими ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

Антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. Якщо необхідно негайно скорегувати подовжений час кровотечі, дію клопідогрелю можна припинити шляхом переливання тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

За частотою виникнення реакції розподілені таким чином: поширені ($\geq 1/100$ та $< 1/10$); непоширені ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$); рідко поширені ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$); дуже рідко поширені ($< 1/10000$), невідомої частоти (неможливо визначити за наявними даними). Для кожного класу системи органів побічні реакції наведені у порядку зниження їх серйозності.

Клас системи органів	Поширені	Непоширені	Рідко поширені	Дуже рідко поширені або невідомої частоти
З боку крові та лімфатичної системи		Тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія	Нейтропенія, в тому числі тяжка нейтропенія	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія
З боку імунної системи				Сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресні реакції гіперчутливості до препаратів групи тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель)*
З боку психіки				Галюцинації, сплутаність свідомості
З боку нервової системи		Внутрішньочерепні кровотечі (в деяких випадках із летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення		Зміна смакового сприйняття
З боку органів зору		Кровотеча у ділянці ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна)		

З боку органів слуху та рівноваги			Вертиго	
З боку серцево-судинної системи	Гематома			Тяжкий крововилив, кровотеча із операційної рани, васкуліт, гіпотензія
З боку дихальної системи	Носова кровотеча			Кровотечі з респіраторних шляхів (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія
З боку травної системи	Шлунково-кишкові кровотечі, діарея, абдомінальний біль, диспепсія	Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм	Ретроперитонеальний крововилив	Шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі із летальними наслідками, панкреатит, коліт (в тому числі виразковий або лімфоцитарний), стоматит
З боку гепатобіліарної системи				Гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Підшкірний крововилив	Висип, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура)		Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, синдром медикаментозної гіперчутливості, медикаментозний шкірний висип з еозинофілією та системними

				проявами (DRESS-синдром), еритематозний або ексфоліативний висип, кропив'янка, екзема, плесканий лишай
З боку кістково-м'язової системи				М'язово-скелетні крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія
З боку сечовивідної системи		Гематурія		Гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові
Загальний стан	Кровотечі у місці ін'єкції			Гарячка
Дослідження		Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів		

*Інформація про явища невідомої частоти, пов'язані із застосуванням клопідогрелю

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Асіно Фарма АГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Бірсвег 2, 4253 Лісберг, Швейцарія.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «Фарма Старт» за адресою: бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.

Дата останнього перегляду.

14.07.2017