

Склад

діюча речовина: клопідогрель;

1 таблетка містить: клопідогрель у вигляді клопідогрелю бісульфату (у перерахунку на 100% клопідогрель) – 75 мг;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, олія рицинова гідрогенізована;

плівкова оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза, лактози моногідрат, титану діоксид (E 171), триацетин, кармін (E 120).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група

Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А С04.

Фармакодинаміка

Клопідогрель селективно інгібує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його рецепторами на поверхні тромбоцитів, блокує активацію тромбоцитів і таким чином пригнічує їх агрегацію. Інгібує також агрегацію тромбоцитів, яка спричинена іншими агоністами. Гальмування агрегації тромбоцитів спостерігається через 2 години після перорального прийому разової дози препарату. При повторному застосуванні ефект посилюється, а стабільний стан досягається через 3-7 днів лікування (середній рівень гальмування агрегації становить 40-60%). Агрегація тромбоцитів і час кровотечі повертаються до початкового рівня в середньому через 7 днів після припинення застосування препарату відповідно до відновлення тромбоцитів.

Фармакокінетика

Після перорального прийому препарат швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Концентрація його в плазмі крові незначна і через 2 години після застосування не визначається (менше 0,025 мкг/л). Швидко біотрансформується у печінці. Його основний метаболіт (85% циркулюючої в

плазмі сполуки) є неактивним. Активний тіольний метаболіт швидко та необоротно зв'язується з рецепторами тромбоцитів. У плазмі крові він не виявляється. Клопідогрель та основний циркулюючий метаболіт оборотно зв'язуються з білками плазми.

Після перорального прийому близько 50% прийнятої дози виділяється із сечею і 46% з калом протягом 120 годин після застосування. Період напіввиведення основного метаболіту становить 8 годин.

Концентрація основного метаболіту в плазмі у пацієнтів літнього віку (75 років і старше) значно вища, однак більш високі концентрації в плазмі крові не супроводжуються змінами в агрегації тромбоцитів і часу кровотечі.

Показання

Профілактика проявів атеротромбозу:

- у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування – через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування – через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- у хворих із гострим коронарним синдромом:
 - із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
 - із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST у комбінації з АСК (у хворих, які отримують стандартне 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, яким протипоказане 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 інших компонентів препарату;
- тяжка печінкова недостатність;
- гострі кровотечі (в тому числі внутрішньочерепні крововиливи) та захворювання, які сприяють їх розвитку (наприклад, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, неспецифічний виразковий коліт).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Лікарські засоби, пов'язані з ризиком кровотечі: існує підвищений ризик розвитку кровотеч через потенційний адитивний ефект. Одночасне застосування лікарських засобів, пов'язаних з ризиком кровотечі, слід проводити з обережністю (див розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти: одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами, в тому числі з варфарином, не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг/добу не змінює фармакокінетику S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), у пацієнтів, які впродовж тривалого часу приймають варфарин, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa: клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травм, операцій або інших патологічних станів, при яких одночасно застосовують інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК): АСК не змінює інгібіторної дії клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК двічі на добу впродовж одного дня не викликало значного збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і АСК може призводити до підвищеного ризику кровотечі, супутнє застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Однак є досвід застосування клопідогрелю та АСК разом впродовж періоду до одного року.

Гепарин: у дослідженні клопідогрелю, проведеному за участю здорових добровольців, застосування клопідогрелю не потребувало зміни дози гепарину та не змінювало вплив гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібіторну дію клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітичні засоби: безпеку супутнього застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних засобів і гепарину оцінювали у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Частота появи клінічно значущої кровотечі була подібною до такої, що спостерігалася при прийомі тромболітичних засобів і гепарину одночасно з АСК.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): у дослідженні за участю здорових добровольців супутнє застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкової кровотечі при застосуванні клопідогрелю з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, у тому числі інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС): оскільки СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів і збільшують ризик кровотеч, при супутньому застосуванні СІЗЗС з клопідогрелем необхідна обережність.

Інша супутня терапія: оскільки клопідогрель метаболізується до утворення свого активного метаболіту частково під дією CYP2C19, застосування препаратів, що знижують активність цього ферменту, призводить до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові. Клінічна значущість цієї взаємодії не з'ясована, тому слід уникати одночасного застосування потужних або помірних інгібіторів CYP2C19.

До потужних або помірних інгібіторів CYP2C19 належать, наприклад, омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін, ефавіренц, хлорамфенікол.

Інгібітори протонної помпи (ІПП): омепразол у дозі 80 мг 1 раз на добу при супутньому застосуванні з клопідогрелем або в межах 12 годин між прийомами цих двох препаратів знижував концентрацію активного метаболіту у крові на 45 % (навантажувальна доза) і 40 % (підтримувальна доза). Це зниження

супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримувальна доза). Очікується, що взаємодія езомепразолу з клопідогрелем є аналогічною.

В результаті обсерваційного та клінічного випробувань отримано суперечливі дані стосовно клінічних наслідків цих фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних подій. Як запобіжний захід, не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол (див. розділ «Особливості застосування»).

Менш виражене зниження концентрацій метаболіту в крові спостерігалось при застосуванні пантопразолу або лансопразолу. При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу плазмові концентрації активного метаболіту зменшувалися на 20 % (навантажувальна доза) та на 14 % (підтримувальна доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням середнього показника пригнічення агрегації тромбоцитів на 15 % та 11 % відповідно. Отримані результати вказують на можливість одночасного застосування клопідогрелю та пантопразолу.

Немає доказів того, що інші препарати, що зменшують продукцію кислоти у шлунку, наприклад H₂-блокатори (крім циметидину, який пригнічує активність CYP2C19) або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінація з іншими лікарськими засобами: був проведений ряд досліджень з клопідогрелем та іншими препаратами для вивчення потенційних фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій. При застосуванні клопідогрелю з:

- атенололом, ніфедипіном або з обома препаратами не було виявлено клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії;
- фенобарбіталом, циметидином та естрогенами не виявлено значного впливу на фармакодинаміку клопідогрелю;
- дигоксином або теофіліном: фармакокінетичні показники не змінювалися;
- антацидними засобами: впливу на рівень абсорбції клопідогрелю не виявлено;
- фенітоїном, толбутамідом: карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9, що потенційно може призводити до підвищення рівня в плазмі крові таких лікарських засобів, як фенітоїн, толбутамід, що метаболізуються P450 2C9. Але незважаючи на це, фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем;

- субстратами CYP2C8: глюкуронідний метаболіт клопідогрелю є потужним інгібітором CYP2C8. Клопідогрель може значно збільшувати системний вплив препаратів, що піддаються метаболізму CYP2C8 (наприклад, репаглініду, паклітакселу), тому супутнє застосування клопідогрелю з такими препаратами вимагає регулювання їх доз та/або відповідного моніторингу. Добова доза репаглініду не повинна перевищувати 4 мг.

За винятком досліджень щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, дані яких наведено вище, досліджень щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають пацієнтам з атеротромбозом, не проводили. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях з клопідогрелем, застосовували багато супутніх препаратів, у т.ч. діуретики, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби, гормонозамісну терапію та антагоністи GPIIb/IIIa, без ознак клінічно значущих взаємодій.

Було продемонстровано значне зниження впливу активного метаболіту клопідогрелю та зниження інгібування агрегації тромбоцитів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію, посилену ритонавіром або кобіцистатом (АРТ). Хоча клінічна значимість цих висновків є невизначеною, надходили спонтанні повідомлення про повторні оклюзійні події після деобструкції або тромботичні події у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували посилену АРТ під час лікування клопідогрелем. Дія клопідогрелю та середнє значення інгібування агрегації тромбоцитів можуть бути знижені при одночасному застосуванні ритонавіру. Отже, одночасне застосування клопідогрелю та посиленої АРТ не рекомендується.

Особливості застосування

Кровотеча та гематологічні розлади.

Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно проводити розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести щоразу при виникненні симптомів, що свідчать про можливу кровотечу під час застосування препарату. Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід з обережністю застосовувати пацієнтам з ризиком посилення кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також пацієнтам, які отримують лікування з АСК, гепарином, інгібіторами глікопротеїну IIb/IIIa або НПЗП, у т.ч. інгібіторами ЦОГ-2 або СІЗЗС, або іншими препаратами, пов'язаними з ризиком розвитку кровотечі, такими як пентоксифілін. Необхідно

уважно стежити за виникненням у пацієнтів будь-яких симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо на перших тижнях лікування та/або після інвазійних кардіологічних процедур або хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може збільшити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо планується хірургічне втручання і якщо антитромботичний ефект є тимчасово небажаним, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікарів і стоматологів про те, що вони приймають клопідогрель перед призначенням їм будь-якої операції або перед застосуванням будь-якого нового лікарського засобу.

Клопідогрель подовжує час кровотечі, тому його слід застосовувати з обережністю пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) зупинка кровотечі може зайняти більше часу, ніж звичайно, і що вони повинні повідомляти лікаря про кожний випадок незвичної (за локалізацією або тривалістю) кровотечі.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП).

Дуже рідко спостерігалися випадки ТТП після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними симптомами, дисфункцією нирок або лихоманкою. ТТП є станом, що загрожує життю і потребує негайного лікування, включаючи плазмаферез.

Набута гемофілія.

Повідомлялося про випадки набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого подовження активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, слід розглянути діагноз набутої гемофілії. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати відповідне лікування, застосування клопідогрелю слід припинити.

Нещодавно перенесений 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 генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові та менш виражений антитромбоцитарний ефект. Крім того, у них значно частіше виникають серцево-судинні ускладнення після інфаркту міокарда порівняно з пацієнтами з нормальним функціонуванням CYP2C19.

Оскільки клопідогрель метаболізується до свого активного метаболіту частково під дією CYP2C19, застосування препаратів, що знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване, тому слід уникати супутнього застосування потужних або помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Субстрати CYP2C8.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні клопідогрелю і лікарських засобів, що є субстратами CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехресна реактивність між тієнопіридинами.

Пацієнтів слід розпитати про наявність в анамнезі гіперчутливості до тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тиклопідин, прасугрель), оскільки надходили повідомлення про перехресну алергію між тієнопіридинами (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення алергічних реакцій від легкого до важкого ступеня, таких як висипання, ангіоедема, та/або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які мають в анамнезі алергічні реакції та/або гематологічні реакції на один тієнопіридин, мають підвищений ризик розвитку такої ж або іншої реакції на інші тієнопіридини. Рекомендується моніторинг на наявність ознак гіперчутливості у пацієнтів з алергією на тієнопіридини.

Порушення функції нирок.

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

Порушення функції печінки.

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості, які можуть мати геморагічний діатез, обмежений. Тому таким пацієнтам клопідогрель слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкими спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазної недостатності, глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати даний препарат.

Препарат містить олію рицинову гідрогенізовану, що може спричинити розлад шлунка та діарею.

Якщо пацієнт забув прийняти дозу препарату, і минуло менше 12 годин після планового прийому, препарат необхідно прийняти якнайшвидше, після чого наступну дозу слід прийняти вчасно. Якщо минуло більше 12 годин – слід пропустити прийом забутої дози і прийняти вчасно наступну дозу препарату. Недопустимо приймати подвійну дозу препарату.

Під час лікування препаратом не слід вживати алкоголь через підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі.

Особливі застереження щодо видалення залишків та відходів. Будь-який невикористаний препарат або відходи потрібно знищити відповідно до місцевих вимог.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Препарат не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю

Через відсутність клінічних даних щодо застосування клопідогрелю у період вагітності не рекомендується призначати препарат вагітним жінкам.

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Спосіб застосування та дози

Дорослі та пацієнти літнього віку. Препарат призначати по 1 таблетці (75 мг) 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Пацієнтам із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем слід починати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу АСК 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

Пацієнтам із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель слід призначати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування пацієнтів віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від застосування комбінації клопідогрелю з АСК понад 4 тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Пацієнтам із фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати у разовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочинати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу) та продовжувати його.

У разі пропуску дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнту слід негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнту слід прийняти наступну дозу у звичний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

Фармакогенетика. Поширеність алелів CYP2C19, які спричиняють проміжну та знижену метаболічну активність CYP2C19, залежить від расової/етнічної приналежності. Оптимальний режим дозування у осіб із послабленим метаболізмом CYP2C19 поки що не встановлений.

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

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

Діти

Безпека та ефективність застосування клопідогрелю дітям не встановлені, тому препарат не слід застосовувати дітям.

Передозування

Симптоми: подовження часу кровотечі з подальшими геморагічними ускладненнями.

Лікування: симптоматичне. Спеціального антидоту немає. При необхідності негайної корекції подовженого часу кровотечі ефекти клопідогрелю можна усунути трансфузією тромбоцитарної маси.

Побічні реакції

Найбільш поширеною побічною реакцією є кровотеча, що найчастіше спостерігається впродовж першого місяця лікування.

Кров та лімфатична система:

- тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія;
- нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію;
- тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, анемія, набута гемофілія А.

Імунна система:

- сироваткоподібний синдром, анафілактоїдні/анафілактичні реакції;
- перехресна гіперчутливість між тієнопіридинами (такими як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»).

Психічні порушення:

- галюцинації, сплутаність свідомості.

Нервова система:

- внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення;
- зміна смакового сприйняття.

Органи зору:

- кровотеча в ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна).

Органи слуху та вестибулярний апарат:

- вертиго.

Судинні розлади:

- гематома;
- тяжка кровотеча, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:

- носова кровотеча;
- кровотечі з дихальних шляхів (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія.

Травний тракт:

- шлунково-кишкові кровотечі, діарея, абдомінальний біль, диспепсія;
- виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм;
- ретроперитонеальний крововилив;
- шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит.

Гепатобіліарна система:

- гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки.

Шкіра та підшкірна клітковина:

- підшкірний крововилив;
- висип, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура);
- бульозні дерматити (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, гострий генералізований екзематозний пустульоз (AGEP)), ангіоневротичний набряк, еритематозний або ексфолюативний висип, кропив'янка, синдром медикаментозної

гіперчутливості, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), екзема, плескатий лишай.

Репродуктивна система та молочні залози:

- гінекомастія.

Кістково-м'язова система, сполучна тканина та кісткові порушення:

- м'язово-скелетні крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

Нирки та сечовидільна система:

- гематурія;
- гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

Загальні порушення:

- кровотеча в місці пункції;
- гарячка.

Лабораторні дослідження:

- подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Термін придатності

2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).