

Состав

действующее вещество: клопидогрел;

1 таблетка содержит: клопидогрел в виде клопидогрела бисульфата (в пересчете на 100% клопидогрел) – 75 мг;

вспомогательные вещества: натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, масло касторовое гидрогенизированное;

пленочная оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), триацетин, кармин (Е 120).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Код АТХ В01А С04.

Фармакодинамика

Клопидогрел селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его рецепторами на поверхности тромбоцитов, блокирует активацию тромбоцитов и таким образом угнетает их агрегацию. Ингибирует также агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами. Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 часа после перорального приема разовой дозы препарата. При повторном применении эффект усиливается, а стабильное состояние достигается через 3-7 дней лечения (средний уровень торможения агрегации составляет 40-60%). Агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходному уровню в среднем через 7 дней после прекращения применения препарата по мере обновления тромбоцитов.

Фармакокинетика

После перорального приема препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Концентрация его в плазме крови незначительная и через 2 часа после применения не определяется (менее 0,025 мкг/л). Быстро

биотрансформируется в печени. Его основной метаболит (85% циркулирующего в плазме соединения) является неактивным. Активный тиольный метаболит быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов. В плазме крови он не обнаруживается. Клопидогрел и основной циркулирующий метаболит обратимо связываются с белками плазмы.

После перорального приема около 50% принятой дозы выделяется с мочой и 46% с калом в течение 120 часов после применения. Период полувыведения основного метаболита составляет 8 часов.

Концентрация основного метаболита в плазме у пациентов пожилого возраста (75 лет и старше) значительно выше, однако более высокие концентрации в плазме крови не сопровождаются изменениями в агрегации тромбоцитов и времени кровотечения.

Показания

Профилактика проявлений атеротромбоза:

- у больных, перенесших инфаркт миокарда (начало лечения – через несколько дней, но не позже чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения – через 7 дней, но не позже чем через 6 месяцев после возникновения), или у которых диагностировано заболевание периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей);
- у больных с острым коронарным синдромом:
 - с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе у пациентов, которым был установлен стент в ходе проведения чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
 - с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с АСК (у больных, получающих стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий.

Клопидогрел в комбинации с АСК показан взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, имеющим по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий, которым противопоказано лечение антагонистами витамина К (АВК) и которые имеют низкий риск возникновения кровотечений, для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, в том

числе инсульта.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острые кровотечения (в том числе внутричерепные кровоизлияния) и заболевания, способствующие их развитию (например, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Лекарственные средства, связанные с риском кровотечения: существует повышенный риск развития кровотечений из-за потенциального аддитивного эффекта. Одновременное применение лекарственных средств, связанных с риском кровотечения, следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особенности применения»).

Пероральные антикоагулянты: одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами, в том числе с варфарином, не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Особенности применения»). Хотя применение клопидогрела в дозе 75 мг/сутки не изменяет фармакокинетику S-варфарина или международное нормализованное отношение (МНО), у пациентов, которые на протяжении длительного времени принимают варфарин, одновременное применение клопидогрела и варфарина увеличивает риск кровотечения из-за существования независимого влияния на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa: клопидогрел следует с осторожностью назначать пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травм, операций или других патологических состояний, при которых одновременно применяют ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (см. раздел «Особенности применения»).

Ацетилсалициловая кислота (АСК): АСК не изменяет ингибирующего действия клопидогрела на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцируемую коллагеном. Тем не менее, одновременное применение 500 мг АСК дважды в сутки в течение одного дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения,

продленного в результате приёма клопидогрела. Поскольку фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и АСК может приводить к повышенному риску кровотечения, сопутствующее применение этих препаратов требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»). Однако есть опыт применения клопидогрела и АСК вместе в течение периода до одного года.

Гепарин: в исследовании клопидогрела, проведенном с участием здоровых добровольцев, применение клопидогрела не требовало изменения дозы гепарина и не изменяло влияния гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства: безопасность сопутствующего применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитических средств и гепарина оценивали у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота появления клинически значимого кровотечения была подобной к такой, которая наблюдалась при приеме тромболитических средств и гепарина одновременно с АСК.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в исследовании с участием здоровых добровольцев сопутствующее применение клопидогрела и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия исследований относительно взаимодействия препарата с другими НПВП до настоящего времени не выяснено, возрастает ли риск желудочно-кишечного кровотечения при применении клопидогрела со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелом (см. раздел «Особенности применения»).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): поскольку СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и увеличивают риск кровотечений, при сопутствующем применении СИОЗС с клопидогрелом необходима осторожность.

Другая сопутствующая терапия: так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично под действием CYP2C19, использование препаратов, снижающих активность этого фермента, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови. Клиническая значимость этого взаимодействия не выяснена, поэтому следует избегать одновременного применения мощных или умеренных ингибиторов

CYP2C19.

К мощным или умеренным ингибиторам CYP2C19 относятся, например, омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, цiproфлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, эфавиренц, хлорамфеникол.

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

В результате обсервационного и клинического испытаний получены противоречивые данные относительно клинических последствий этих фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий. В качестве меры пресечения не следует одновременно с клопидогрелом 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 уменьшались на 20% (нагрузочная доза) и на 14% (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением среднего показателя подавления агрегации тромбоцитов на 15% и 11% соответственно. Полученные результаты указывают на возможность одновременного применения клопидогрела и пантопразола.

Нет доказательств того, что другие препараты, уменьшающие продукцию кислоты в желудке, например H₂-блокаторы (кроме циметидина, который угнетает активность CYP2C19) или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогрела.

Комбинация с другими лекарственными средствами: был проведен ряд исследований с клопидогрелом и другими препаратами для изучения потенциальных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. При применении клопидогрела с:

- атенололом, нифедипином или с обоими препаратами не было выявлено клинически значимого фармакодинамического взаимодействия;

- фенобарбиталом, циметидином и эстрогенами не выявлено существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- дигоксином или теофиллином: фармакокинетические показатели не изменялись;
- антацидными средствами: влияния на уровень абсорбции клопидогрела не выявлено;
- фенитоином и толбутамидом: карбоксильные метаболиты клопидогрела могут угнетать активность цитохрома P450 2C9, что потенциально может приводить к повышению уровня в плазме крови таких лекарственных средств, как фенитоин, толбутамид, которые метаболизируются P450 2C9. Но несмотря на это, фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом;
- субстратами CYP2C8: глюкуронидный метаболит клопидогрела является мощным ингибитором CYP2C8. Клопидогрел может значительно увеличивать системное воздействие препаратов, подвергающихся метаболизму CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела), поэтому сопутствующее применение клопидогрела с такими препаратами требует регулирования их доз и/или соответствующего мониторинга. Суточная доза репаглинида не должна превышать 4 мг.

За исключением исследований по взаимодействию со специфическими лекарственными средствами, данные которых приведены выше, исследований по взаимодействию клопидогрела с лекарственными средствами, которые обычно назначают пациентам с атеротромбозом, не проводили. Однако пациенты, которые принимали участие в клинических исследованиях с клопидогрелом, применяли много сопутствующих препаратов, в т.ч. диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, средства, снижающими уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительную терапию и антагонисты GPIIb/IIIa, без признаков клинически значимых взаимодействий.

Было продемонстрировано значительное снижение влияния активного метаболита клопидогрела и снижение ингибирования агрегации тромбоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию, усиленную ритонавиром или кобицистатом (АРТ). Хотя клиническая значимость этих выводов является неопределенной, поступали спонтанные сообщения о повторных окклюзионных событиях после деобструкции или тромботических событий у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших усиленную АРТ во время лечения клопидогрелом. Действие клопидогрела и среднее значение ингибирования агрегации тромбоцитов могут быть снижены при одновременном

применении ритонавира. Поэтому, одновременное применение клопидогрела и усиленной АРТ не рекомендуется.

Особенности применения

Кровотечение и гематологические расстройства.

Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных реакций следует немедленно проводить развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты каждый раз при возникновении симптомов, свидетельствующих о возможном кровотечении при применении препарата. Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрел следует с осторожностью применять пациентам с риском усиления кровотечения вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также пациентам, получающим лечение с АСК, гепарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa или НПВП, в т.ч. ингибиторами ЦОГ-2 или СИОЗС, или другими препаратами, связанными с риском развития кровотечения, такими как пентоксифиллин. Необходимо внимательно следить за возникновением у пациентов любых симптомов кровотечения, в том числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур или хирургических вмешательств. Одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если планируется хирургическое вмешательство и если антитромботический эффект является временно нежелательным, лечение клопидогрелом следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачам и стоматологам о том, что они принимают клопидогрел перед назначением им любой операции или перед применением любого нового лекарственного средства. Клопидогрел удлиняет время кровотечения, поэтому его следует применять с осторожностью пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

Пациентов следует предупредить, что во время лечения клопидогрелом (отдельно или в комбинации с АСК) остановка кровотечения может занять больше времени, чем обычно, и что они должны сообщать врачу о каждом случае необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП).

Очень редко наблюдались случаи ТТП после применения клопидогрела, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП проявляется

тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими симптомами, дисфункцией почек или лихорадкой. ТТП является состоянием, которое угрожает жизни и требует немедленного лечения, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия.

Сообщалось о случаях приобретенной гемофилии после применения клопидогрела. В случаях подтвержденного изолированного удлинения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), сопровождающегося или не сопровождающегося кровотечением, следует рассмотреть диагноз приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать соответствующее лечение, применение клопидогрела следует прекратить.

Недавно перенесенный ишемический инсульт.

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

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19). Фармакогенетика.

У пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогрела в плазме крови и менее выраженный антитромбоцитарный эффект. Кроме того, у них значительно чаще возникают сердечно-сосудистые осложнения после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальным функционированием CYP2C19.

Поскольку клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично под действием CYP2C19, применение препаратов, снижающих активность этого фермента, вероятнее всего, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено, поэтому следует избегать сопутствующего применения мощных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Субстраты CYP2C8.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных средств, являющихся субстратами CYP2C8 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перекрестная реактивность между тиенопиридинами.

Пациентов следует расспросить о наличии в анамнезе гиперчувствительности к тиенопиридинам (таким как клопидогрел, тиклопидин, прасугрель), поскольку поступали сообщения о перекрестной аллергии между тиенопиридинами (см. раздел «Побочные реакции»). Применение тиенопиридинов может привести к возникновению аллергических реакций от легкой до тяжелой степени, таких как высыпания, ангиоэдема и/или гематологических реакций, таких как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции и/или гематологические реакции на один тиенопирин, имеют повышенный риск развития такой же или другой реакции на другие тиенопиридины. Рекомендуется мониторинг на наличие признаков гиперчувствительности у пациентов с аллергией на тиенопиридины.

Нарушение функции почек.

Терапевтический опыт применения клопидогрела пациентам с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует применять с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени.

Опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести, которые могут иметь геморрагический диатез, ограничен. Поэтому таким пациентам клопидогрел следует применять с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Вспомогательные вещества.

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью, глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять данный препарат.

Препарат содержит масло касторовое гидрогенизированное, что может вызвать расстройство желудка и диарею.

Если пациент забыл принять дозу препарата, и прошло менее 12 часов после планового приема, препарат необходимо принять как можно быстрее, после чего следующую дозу следует принять вовремя. Если прошло более 12 часов – следует пропустить прием забытой дозы и принять вовремя следующую дозу препарата. Недопустимо принимать двойную дозу препарата.

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

Особые предостережения относительно удаления 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

Препарат не влияет или оказывает незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами (см. раздел «Побочные реакции»).

Применение в период беременности или кормления грудью

Из-за отсутствия клинических данных о применении клопидогрела в период беременности не рекомендуется назначать препарат беременным женщинам.

Неизвестно, экскретируется ли клопидогрел в грудное молоко, поэтому во время лечения препаратом кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Взрослые и пациенты пожилого возраста. Препарат назначать по 1 таблетке (75 мг) 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

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

Пациентам с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST клопидогрел следует назначать по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с однократной нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, с применением тромболитических препаратов или без них. Лечение пациентов в возрасте старше 75 лет начинать без нагрузочной дозы клопидогрела. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать по крайней мере четыре недели. Польза от применения комбинации клопидогрела с АСК свыше 4 недель при этом заболевании не изучалась.

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрел применять в разовой суточной дозе 75 мг. Вместе с клопидогрелом следует начинать применение АСК (в дозе 75-100 мг в сутки) и продолжать его.

В случае пропуска дозы:

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

Фармакогенетика. Распространенность аллелей CYP2C19, вызывающих промежуточную и сниженную метаболическую активность CYP2C19, зависит от расовой/этнической принадлежности. Оптимальный режим дозирования у лиц с ослабленным метаболизмом CYP2C19 пока еще не установлен.

Почечная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с почечной недостаточностью ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Дети

Безопасность и эффективность применения клопидогрела детям не установлены, поэтому препарат не следует применять детям.

Передозировка

Симптомы: удлинение времени кровотечения с последующими геморрагическими осложнениями.

Лечение: симптоматическое. Специального антидота нет. При необходимости немедленной коррекции удлиненного времени кровотечения эффекты клопидогрела можно устранить трансфузией тромбоцитарной массы.

Побочные реакции

Наиболее распространенной побочной реакцией является кровотечение, которое чаще всего наблюдается в течение первого месяца лечения.

Кровь и лимфатическая система:

- тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия;
- нейтропения, включая тяжелую нейтропению;
- тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. раздел «Особенности применения»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия, приобретенная гемофилия А.

Иммунная система:

- сывороточноподобный синдром, анафилактоидные/анафилактические реакции;
- перекрестная гиперчувствительность между тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрель) (см. раздел «Особенности применения»).

Психические нарушения:

- галлюцинации, спутанность сознания.

Нервная система:

- внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях – с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение;
- изменение вкусового восприятия.

Органы зрения:

- кровотечение в область глаза (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное).

Органы слуха и вестибулярный аппарат:

- вертиго.

Сосудистые нарушения:

- гематома;
- тяжелое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения:

- носовое кровотечение;

- кровотечения из дыхательных путей (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония.

Пищеварительный тракт:

- желудочно-кишечные кровотечения, диарея, абдоминальная боль, диспепсия;
- язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм;
- ретроперитонеальное кровоизлияние;
- желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (в частности язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Гепатобилиарная система:

- острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

Кожа и подкожная клетчатка:

- подкожное кровоизлияние;
- сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура);
- буллезные дерматиты (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, острый генерализованный экзематозный пустулез (AGEP)), ангионевротический отек, эритематозные или эксфолиативные высыпания, крапивница, синдром медикаментозной гиперчувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.

Репродуктивная система и молочные железы:

- гинекомастия.

Костно-мышечная система, соединительная и костная ткани:

- мышечно-скелетные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

Почки и мочевыделительная система:

- гематурия;
- гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

Общие нарушения:

- кровотечение в месте пункции;
- лихорадка.

Лабораторные исследования:

- удлинение времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов.

Срок годности

2 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

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

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

Источник инструкции

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