**ИНСТРУКЦИЯ**

**по применению лекарственного препарата для медицинского применения**

**ПЛАГРИЛ**® **А**

**Регистрационный номер:** ЛП-003351

**Торговое название препарата:** Плагрил® А

**Международное непатентованное или группировочное название:** ацетилсалициловая кислота + клопидогрел

**Лекарственная форма:** капсулы с модифицированным высвобождением

# Состав

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит:

*Действующие вещества:* клопидогрела гидросульфат (форма-I) 97,857 мг (в пересчете на клопидогрел 75 мг) [в составе таблетки, покрытой пленочной оболочкой, 312 мг\*], ацетилсалициловая кислота 75 мг [в составе таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, 122 мг\*\*].

\*- Каждая таблетка клопидогрела, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *действующее вещество:* клопидогрела гидросульфат (форма-I) 97,857 мг (в пересчете на клопидогрел 75 мг); *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 140,643 мг, маннитол 45 мг, кроскармеллоза натрия 12 мг, касторовое масло гидрогенизированное 4,5 мг; *пленочная оболочка*: опадрай розовый [гипромеллоза 6 cP 62,50%, титана диоксид (Е171) 30,60%, макрогол 400 6,25%, краситель железа оксид красный (Е172) 0,65%] 12 мг.

*\*\**- Каждая таблетка ацетилсалициловой кислоты, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит: *действующее вещество:* ацетилсалициловая кислота 75 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 25,9 мг, крахмал прежелатинизированный 7,5 мг, лимонная кислота безводная 0,1 мг, кремния диоксид коллоидный 0,5 мг, стеариновая кислота 1 мг; *вспомогательные вещества (пленочное покрытие):* гипромеллоза 6 cps 2,2 мг, пропиленгликоль 0,22 мг, тальк 0,22 мг, титана диоксид 0,11 мг; *вспомогательные вещества* (*кишечнорастворимая оболочка)*: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1] (метакриловой кислоты сополимер (тип С)) 7,5 мг, макрогол 4000 0,6 мг, тальк 1,15 мг.

*Состав капсулы желатиновой твердой № 0:* желатин 82,31%, вода 14,50%, натрия лаурилсульфат 0,08%, метилпарагидроксибензоат 0,80%, пропилпарагидроксибензоат
0,20%.

*Состав черных чернил для нанесения надписи на крышечке и корпусе капсулы: э*танол
30-34%, изопропанол 3-6%, бутанол 3-5%, шеллак 20-24%, пропиленгликоль 0,5-2,0%, краситель железа оксид черный (Е172) 20-24%, вода очищенная q.s.

# Описание

Твердые желатиновые капсулы № 0 белого цвета с маркировкой черного цвета
«DR. REDDY’S » на крышечке капсулы и «Plagril A» на корпусе капсулы.

Содержимое капсулы:

- капсуловидная, двояковыпуклая таблетка с фаской, покрытая пленочной оболочкой от розового до светло-розового цвета; допускается наличие вкраплений;

- круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антиагрегантное средство

**Код АТХ:** B01AC30

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

*Клопидогрел*

Клопидогрел (точнее, его активный метаболит) необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, путем блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным аденозиндифосфатом. Из-за необратимости связи клопидогрела с АДФ-рецепторами тромбоцитов тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни, а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3–7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40–60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню
в среднем в течение 5 дней.

*Ацетилсалициловая кислота (АСК)*

АСК подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), вследствие этого уменьшается образование тромбоксана А2, являющегося индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Этот эффект сохраняется в течение всего срока жизни тромбоцитов.

АСК не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, в то время как клопидогрел усиливает воздействие ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Оба активных вещества способны предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

***Фармакокинетика Всасывание*** *Клопидогрел*

При однократном и курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается в кишечнике. Средние максимальные концентрации неизмененного клопидогрела в плазме крови (около 2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы
75 мг) достигаются примерно через 45 минут после его однократного приема.
По данным экскреции метаболитов клопидогрела почками его абсорбция составляет примерно 50%.

*Ацетилсалициловая кислота*

После всасывания АСК подвергается гидролизу с образованием салициловой кислоты, максимальные концентрации которой в плазме крови достигаются через час после приема АСК внутрь. Благодаря быстрому гидролизу через 1,5-3 часа после приема внутрь АСК в плазме крови практически не определяется.

## Распределение

*Клопидогрел*

*In vitro* клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (на 98% и 94% соответственно) и данная связь *in vitro* является ненасыщаемой вплоть до концентрации 100 мг/л.

*Ацетилсалициловая кислота*

АСК слабо связывается с белками в плазме крови и имеет небольшой объем распределения (10 л). Её метаболит, салициловая кислота, хорошо связывается с белками плазмы крови, но ее связь с белками плазмы крови зависит от ее концентрации в плазме крови (нелинейная связь). При низких концентрациях (< 100 мкг/мл) около 90% салициловой кислоты связывается с альбумином плазмы крови. Салициловая кислота хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, включая центральную нервную систему, грудное молоко и ткани плода.

## Метаболизм

*Клопидогрел*

Клопидогрел быстро метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется по двум метаболическим путям: первый путь метаболизма осуществляется с помощью эстераз, что приводит к гидролизу с образованием неактивного метаболита ̶ производного карбоксильной кислоты (составляет 85% от циркулирующих в системном кровотоке метаболитов); второй путь осуществляется с помощью нескольких изоферментов системы цитохрома P450. При этом вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. *In vitro* этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4 и CYP2В6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов.

После приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг максимальная концентрация (Cmax) активного метаболита в 2 раза превышает таковую после приема в течение 4-х дней поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг, при этом его Cmax достигается приблизительно через 30-60 минут после приема клопидогрела.

*Ацетилсалициловая кислота*

АСК при приеме в сочетании с клопидогрелом быстро подвергается гидролизу в плазме крови до салициловой кислоты с периодом полувыведения, составляющим 0,3 – 0,4 часа для доз АСК 75-100 мг. Салициловая кислота главным образом подвергается конъюгации в печени с образованием салицилуровой кислоты, фенольного глюкуронида и ацильного глюкуронида, а также большого количества второстепенных метаболитов.

***Выведение***

*Клопидогрел*

В течение 120 часов после приёма внутрь человеком 14С-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46% радиоактивности – через кишечник. После однократного приема внутрь дозы 75 мг период полувыведения клопидогрела составляет примерно 6 часов. После однократного и курсового приема клопидогрела период полувыведения основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 часов.

*Ацетилсалициловая кислота*

Период полувыведения салициловой кислоты из плазмы крови около 2 часов. Метаболизм салицилата является насыщаемым, и общий клиренс снижается при более высоких сывороточных концентрациях вследствие ограниченной способности печени к образованию салицилуровой кислоты и фенольного глюкуронида. После приема токсических доз АСК (10-20 г), плазменный период полувыведения может увеличиваться до 20 часов. При высоких дозах АСК элиминация салициловой кислоты соответствует кинетике нулевого порядка (то есть скорость элиминации зависит от концентрации в плазме крови) с периодом полувыведения, составляющим 6 часов или более.

Почечная экскреция неизмененного активного вещества зависит от рН мочи. При повышении рН более 6,5 почечный клиренс свободного салицилата увеличивается
с <5% до >80%. После приема терапевтических доз в моче обнаруживается приблизительно 10% принятой дозы в виде салициловой кислоты, 75% принятой дозы ̶ в виде салицилуровой кислоты, 10% принятой дозы ̶ в виде фенольных глюкуронидов и 5% принятой дозы ̶ в виде ацильных глюкуронидов.

***Фармакогенетика***

Несколько полиморфных изоферментов системы цитохрома Р450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита ̶ 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов *in vivo* отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19\*1 отвечает за нормально функционирующий метаболизм, тогда как аллели гена изофермента CYP2C19\*2 и изофермента CYP2C19\*3 ответственны за сниженный метаболизм. Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% представителей европеоидной расы и у 99% представителей монголоидной расы. Другие аллели, обусловливающие сниженный метаболизм, представлены изоферментами CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 и \*8, но они редко встречаются в общей популяции. Фармакогенетическое тестирование позволяет определить генотип с вариабельностью активности изофермента CYP2C19. Возможны также генетические варианты других ферментов системы Р450 с влиянием на образование активных метаболитов клопидогрела.

***Отдельные группы пациентов***

*Пациенты пожилого возраста.* У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

*Дети и подростки.* Данные отсутствуют.

*Нарушение функции почек.* После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) от 5 до
15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (25%) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сутки.

*Нарушение функции печени.* После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (классы
А и В ̶ менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов подобно таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения сопоставимо в обеих группах.

*Этническая принадлежность.* Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм, отлична у представителей различных этнических групп. Имеются ограниченные литературные данные по их распространенности среди представителей монголоидной расы для оценки клинического значения влияния генотипов изофермента CYP2C19 на клинические исходы.

Особенности фармакокинетики и метаболизма обоих активных веществ препарата Плагрил® А исключают клинически значимые фармакокинетические взаимодействия.

# Показания к применению

Комбинированный препарат Плагрил® А показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту (см. раздел *«Способ применения и дозы»*).

*Предотвращение атеротромботических осложнений*

У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:

- без подъема сегмента *ST* (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца *Q*), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;

- с подъемом сегмента *ST* (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса.

*Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)*

У взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения.

# Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата.

- Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин) из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты.

- Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.

- Бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); сочетание бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты.

- Мастоцитоз, при котором применение АСК может вызвать тяжелые реакции повышенной чувствительности, включая развитие шока, с гиперемией кожных покровов, снижением артериального давления, тахикардией и рвотой (из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты).

- Редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы из-за содержания в составе препарата лактозы.

- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел *«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*).

- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

# С осторожностью

- При умеренной печеночной недостаточности (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью),
при которой возможна предрасположенность к кровотечениям (ограниченный клинический опыт применения).

- При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК 60-30 мл/мин) (ограниченный клинический опыт применения).

- При травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства (см. раздел «*Особые указания*»).

- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно желудочно-кишечных (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе, при симптомах нарушений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта) или внутриглазных.

**-** При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (см. раздел «*Особые указания*»).

- При одновременном применении НПВП, в том числе и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*»).

- При одновременном применении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и тромболитических препаратов (см. разделы «*Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*» и «*Особые указания*»).

- При бронхиальной астме и аллергии в анамнезе (повышенный риск развития аллергических реакций на АСК).

- При подагре, гиперурикемии (АСК, в том числе и в низких дозах, повышает концентрацию мочевой кислоты в крови).

- У пациентов с генетически обусловленным снижением активности изофермента CYP2C19 (у таких пациентов при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньшее количество его активного метаболита и у них наблюдается менее выраженное антиагрегантное действие препарата, кроме этого, в случае развития острого коронарного синдрома или чрескожного коронарного вмешательства у них может наблюдаться бóльшая частота сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальной активностью изофермента CYP2C19).

**-** У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (из-за риска развития гемолиза) (см. разделы «*Побочное действие*», «*Особые указания*»).

- При одновременном применении метотрексата в дозе менее 20 мг в неделю (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*»).

- При указаниях в анамнезе на аллергические реакции на тиенопиридины(например,
на тиклопидин, празугрел) возможность перекрестной аллергии.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

*Беременность*

В качестве меры предосторожности препарат Плагрил® А не следует применять в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечение клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе АСК препарат противопоказан в третьем триместре беременности.

Исследования на животных не выявили у клопидогрела ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Однако достаточных по объему и контролированных клинических исследований у беременных не проводилось. У АСК было установлено наличие тератогенного действия, хотя в клинических исследованиях было установлено, что дозы АСК до 100 мг в сутки, ограниченно применяемые в акушерстве и требующие специализированного мониторинга, показали себя безопасными.

*Период грудного вскармливания*

Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Плагрил® А следует прекратить, так как установлено, что ацетилсалициловая кислота проникает в грудное молоко, а исследования на крысах показали, что клопидогрел и/или его метаболиты также экскретируются в молоко лактирующих крыс. Проникает или нет клопидогрел в грудное молоко неизвестно.

**Способ применения и дозы**

***Способ применения***

Препарат Плагрил® А следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

***Дозы***

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19.

*Острый коронарный синдром (ОКС)*

Лечение начинают как можно раньше после появления симптомов. Прием препарата Плагрил® А начинают после приема однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг в сутки, а при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST - в сочетании с тромболитиками или без них. Поскольку применение более высоких доз АСК связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза АСК не должна превышать 100 мг. При остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST
у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

У пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST* (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца *Q*) максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3 месяцу лечения. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 месяцев.

У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* лечение следует продолжать не менее 4-х недель.

*Фибрилляция предсердий*

Препарат Плагрил® А следует принимать один раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов.

*Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19*

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз клопидогрела (600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. раздел «*Фармакокинетика*»). Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента СYP2C19.

**Особые группы пациентов**

*Дети*

Безопасность и эффективность у детей до настоящего времени не установлена.

*Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста коррекции режима дозирования не требуется.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Терапевтический опыт применения препарата ограничен применением у пациентов с умеренно выраженными заболеваниями печени, которые могут иметь склонность к развитию геморрагического диатеза. Поэтому при применении препарата Плагрил® А у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Имеется ограниченный терапевтический опыт применения препарата у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности. Поэтому при применении препарата Плагрил® А у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

**Побочное действие**

Безопасность клопидогрела в клинических исследованиях была изучена более, чем у 44000 пациентов, в том числе более, чем у 12000 пациентов, принимавших его в течение года или более, и у 30000 пациентов, принимавших одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту; в клиническом исследовании CURE безопасность клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой была оценена у более 6200 пациентов, принимавших их в течение 1 года и более.

Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты (НЭ), наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A и при постмаркетинговом применении комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота, клопидогрела в монотерапии и ацетилсалициловой кислоты в монотерапии.

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто > 10 %; часто > 1 % и < 10 %; нечасто > 0,1 % и < 1 %; редко > 0,01 % и < 0,1%; очень редко < 0,01 %; частота неизвестна – определить частоту возникновения НЭ по имеющимся данным не представляется возможным.

*Условные обозначения:*

**1**НЭ, которые наблюдались при применении комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты;

**2**НЭ, которые наблюдались при применении клопидогрела;

**3**НЭ, которые наблюдались при применении ацетилсалициловой кислоты.

*Геморрагические нежелательные явления (пурпура/кровоподтеки; носовые кровотечения; гематурия; кровоизлияния в ткани кожи, в кости и мышцы; гематомы; кровоизлияния в полость суставов [гемартрозы], в конъюнктиву, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза; кровотечения из дыхательных путей, кровохарканье; кровотечения из операционной раны; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты); кровотечения из желудочно-кишечного тракта, забрюшинные кровоизлияния и др.)*

Кровотечения и кровоизлияния были наиболее часто наблюдавшимися нежелательными явлениями в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата, главным образом, они возникали в течение первого месяца лечения.

*Часто:* большие кровотечения1 [угрожающие жизни кровотечения, требующие переливания 4-х и более единиц крови; другие большие кровотечения, требующие переливания 2-3 единиц крови; не угрожающие жизни большие кровотечения (по данным исследования COMMIT частота развития больших нецеребральных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний была «нечасто»)]1; малые кровотечения (по данным исследования ACTIVE-A частота развития малых кровотечений была «очень часто»)1, кровотечения в месте пункции сосудов1,2; кровоподтеки2; гематомы2. Частота больших кровотечений при применении комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота зависела от дозы ацетилсалициловой кислоты (< 100 мг ̶ 2,6 %; 100-200 мг ̶ 3,5 %, > 200 мг ̶ 4,9 %), так же, как и их частота при применении одной АСК (< 100 мг ̶ 2,0 %, 100-200 мг ̶ 2,3 %, > 200 мг ̶ 4,0 %). У пациентов, прекративших лечение более, чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев больших кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4,4 % при приеме клопидогрела + ацетилсалициловой кислоты против 5,3 % при приеме одной ацетилсалициловой кислоты). У пациентов, остававшихся на антиагрегантной терапии в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих кровотечений после вмешательства составляла 9,6% (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) и 6,3% (одна ацетилсалициловая кислота).

*Нечасто:* кровотечения с летальным исходом1; угрожающие жизни кровотечения [кровотечения со снижением гемоглобина крови более, чем на 5 г/дл (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была «часто»)1; кровотечения, требующие хирургического вмешательства1; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты) (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была «часто»)1; кровотечения, требующие введения инотропных препаратов]1; тяжелые кровотечения (наиболее часто наблюдались пурпура, носовые кровотечения; реже встречались гематурия и внутриглазные кровоизлияния, главным образом, конъюнктивальные)2.

*Редко*: внутриглазные кровоизлияния со значительным ухудшением зрения1, забрюшинные кровоизлияния1.

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: серьезные случаи кровотечений2, главным образом, кровоизлияний в ткани кожи2, в кости, мышцы и полость суставов (гемартроз)2, в глазные ткани (конъюнктивальные, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза)2, кровотечения из дыхательных путей2, кровохарканье2, носовые кровотечения2, гематурия2, кровотечения из операционной раны2; внутричерепные кровоизлияния3, включая случаи со смертельным исходом3, особенно у пациентов пожилого возраста; другие случаи кровотечений со смертельным исходом (в частности, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и забрюшинные кровоизлияния)2. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

 *Нечасто*: уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови1, тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови ≤ 80х109/л, но > 30х109/л1; лейкопения1; уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови1, эозинофилия1, удлинение времени кровотечения1.

*Редко*: нейтропения1, включая тяжелую нейтропению (< 0,45×109/л)1. Хотя риск миелотоксического действия при применении клопидогрела является достаточно низким, его возможность следует учитывать, когда у пациента, принимающего клопидогрел, развивается лихорадка и другие инфекционные проявления.

*Очень редко*: апластическая анемия1, тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови ≤ 30х109/л1.

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* тромбоцитопения3, гемолитическая анемия у пациентов с недостаточностью глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы3, агранулоцитоз2,3; апластическая анемия2,3/панцитопения2,3, бицитопения3, нарушения костномозгового кроветворения3, нейтропения3, лейкопения3, гранулоцитопения3, анемия1, приобретенная гемофилия А2, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)2.

*Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы*

*Нечасто*: головная боль1, головокружение1 и парестезии1.

*Редко*: вертиго1.

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* изменения вкусовых ощущений2.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы*

*Часто*: желудочно-кишечные кровотечения1, диспепсия1, абдоминальные боли1, диарея1.

*Нечасто:* тошнота1, гастрит1, метеоризм1, запор1, рвота1, язва желудка1 и язва двенадцатиперстной кишки1.

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: колит2,3 (включая язвенный или лимфоцитарный колит)2, панкреатит2, стоматит2, эзофагит3, ульцерация/перфорация пищевода3, эрозивный гастрит3, эрозивный дуоденит3, язва или язвенная перфорация желудка и/или двенадцатиперстной кишки3, симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, такие как гастралгия3 (см. раздел «*Особые указания*»), язвы тонкого кишечника (тощая и подвздошная кишка)3 и толстого кишечника (ободочная и прямая кишка)3, перфорация кишечника3 (эти реакции могут сопровождаться или не сопровождаться кровотечением и могут возникать при применении любой дозы ацетилсалициловой кислоты, а также у пациентов, как имеющих предостерегающие симптомы и анамнез серьезных желудочно-кишечных осложнений, так и их не имеющих); острый панкреатит, обусловленный реакцией гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту3 .

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* гепатит (неинфекционной природы)2, острая печеночная недостаточность2, повышение активности «печеночных» ферментов3, поражение печени, главным образом гепатоцеллюлярное3, хронический гепатит3.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

*Нечасто*: кожная сыпь1, зуд1.

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: макулезно-папулезная, эритематозная или эксфолиативная кожная сыпь2 , крапивница2, зуд2 , ангионевротический отек2, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)2, острый генерализованный экзантематозный пустулез2, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)2, экзема2, плоский лишай2 , фиксированная кожная сыпь (единичные или множественные изменения кожи, обычно в виде эритематозных бляшек округлой или овальной формы, появляющихся в одном и том же месте при очередном приеме препарата)3.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: анафилактоидные реакции2, сывороточная болезнь2, перекрёстные реакции гиперчувствительности с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел)2 (см. раздел «*Особые указания*»), анафилактический шок3, усиление симптомов пищевой аллергии3.

*Нарушения психики*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: спутанность сознания2, галлюцинации2.

*Нарушения со стороны сосудов*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* васкулит2,3, включая пурпуру Шенлейн-Геноха3, снижение артериального давления2.

*Нарушения со стороны сердца*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: синдром Коуниса (аллергический коронарный синдром), обусловленный реакцией гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту3.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

*Частота неизвестна* *(постмаркетинговый опыт применения)*: бронхоспазм2, интерстициальный пневмонит2, эозинофильная пневмония2, некардиогенный отек легких при хроническом приеме препарата, связанный с реакцией гиперчувствительности3. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: артралгия2, артрит2, миалгия2.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: гломерулопатия, включая гломерулонефрит2, почечная недостаточность3, острое нарушение функции почек (особенно у пациентов с существовавшей ранее почечной недостаточностью, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, нефритическим синдромом или у пациентов, одновременно принимающих диуретики)3.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* гинекомастия2.

*Общие расстройства*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: лихорадка2.

*Лабораторные и инструментальные данные*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени2, увеличение концентрации креатинина в крови2.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: гипогликемия3, подагра3. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*

*Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: потеря слуха3, шум в ушах3.

**Передозировка**

*Симптомы и лечение передозировки клопидогрела*

Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

*Симптомы и лечение передозировки ацетилсалициловой кислоты*

*Умеренная степень передозировки:* головокружение, звон в ушах, головные боли, спутанность сознания и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боли в области желудка).

При выявлении симптомов *тяжелой* интоксикации возникают тяжелые нарушения кислотно-основного состояния. Первоначально возникающая гипервентиляция приводит к развитию дыхательного алкалоза. Затем развивается дыхательный ацидоз как следствие ингибирующего влияния дыхательного алкалоза на дыхательный центр. Также вследствие присутствия салицилатов в крови развивается метаболический ацидоз. Кроме этого появляются следующие симптомы: гипертермия и обильное потоотделение, приводящее к дегидратации, двигательное беспокойство, судороги, галлюцинации и развитие гипогликемии. Угнетение нервной системы может привести к развитию комы, коллапсу и остановке дыхания. Летальная доза ацетилсалициловой кислоты 25-30 г. Плазменная концентрация салицилата свыше 300 мг/л (1,67 ммоль/л) подтверждает наличие интоксикации. При острой и хронической передозировке АСК может развиться некардиогенный отек легких (см. раздел «*Побочное действие*»). При выявлении симптомов тяжелой передозировки требуется госпитализация. При умеренной интоксикации можно попытаться искусственно вызвать рвоту, в случае неудачи рекомендуется промывание желудка. После этого следует принять внутрь (если пациент может глотать) или в противном случае ввести в желудок через зонд активированный уголь (адсорбент) и солевое слабительное.

С целью форсированного ощелачивания мочи для ускорения выведения салицилатов показано внутривенно-капельное введение 250 ммоль натрия бикарбоната в течение 3-х часов под контролем рН мочи и кислотно-основного состояния. Предпочтительным лечением тяжелой передозировки является гемодиализ или перитонеальный диализ. При необходимости проводится симптоматическое лечение других проявлений интоксикации.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

## Тромболитические средства

## Безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или нефибринспецифических тромболитических средств и гепарина была проанализирована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических препаратов и гепарина с АСК. В связи с недостаточностью клинических данных по совместному применению препарата Плагрил® А и тромболитических препаратов следует соблюдать осторожность при их одновременном назначении (см. раздел «Особые указания»).

***Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa***

Между ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa и препаратом Плагрил® А возможно фармакодинамическое взаимодействие, что требует осторожности при их одновременном применении у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел «*Особые указания*»).

## Гепарин

## По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между препаратом Плагрил® А и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, что может увеличивать риск развития кровотечений и требует осторожности при их совместном применении (см. раздел «Особые указания»).

***Непрямые антикоагулянты***

Одновременный прием клопидогрела и пероральных антикоагулянтов может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется. Клопидогрел в дозе 75 мг не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения Международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз.

## Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

## В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Поэтому применение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с препаратом Плагрил® А не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что ибупрофен (при однократном приеме в дозе 400 мг в период времени между 8 часами до и 30 мин после непосредственного приема АСК в дозе 81 мг в форме немедленного высвобождения) может ингибировать эффект низких доз АСК на агрегацию тромбоцитов. Однако при нерегулярном приеме ибупрофен не оказывает каких-либо клинически значимых эффектов на антиагрегантное действие АСК.

***Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС*)**

Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.

***Другая комбинированная терапия с клопидогрелом***

*Сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP2С9*

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19 ожидается, что применение лекарственных средств, которые ингибируют активность этого изофермента, может приводить к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2С9. Сильными и умеренными ингибиторами изофемермента CYP2С9 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вариконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол. Одновременное применение с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2С19 (например, омепразола, эзомепразола), не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо применение ингибиторов протонной помпы одновременно с приемом препарата Плагрил® А, то следует применять ингибитор протонной помпы с незначительным влиянием на активность изофермента CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяемыми лекарственными средствами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:

- при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими этими лекарственными средствами, принимаемыми одновременно, клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;

- одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;

- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;

- антацидные лекарственные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела;

- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9, что может приводить к повышению концентраций в плазме крови некоторых лекарственных препаратов, например, фенитоина, толбутамида и некоторых НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9.

***Другая комбинированная терапия с АСК***

Сообщалось о взаимодействии АСК со следующими лекарственными препаратами:

- *Урикозурические лекарственные препараты (препараты, способствующие выведению мочевой кислоты: бензбромарон, пробенецид, сульфинпиразон)*

АСК может подавлять их урикозурический эффект из-за конкуренции с мочевой кислотой на уровне выведения.

- *Метотрексат*

Метотрексат, принимаемый в дозах более 20 мг/неделя, следует применять с осторожностью в сочетании с препаратом Плагрил® А, так как АСК в составе препарата может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что в свою очередь может увеличить его миелотоксическое действие (см. раздел «*С осторожностью*»).

*- Метамизол*

Метамизол при одновременном применении с АСК может уменьшить влияние АСК на агрегацию тромбоцитов. Поэтому эту комбинацию следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих низкие дозы АСК для кардиопротективного действия.

**-** *Ацетазоламид*

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении салицилатов и ацетазоламида из-за повышения риска развития метаболического ацидоза.

*-* *Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ацетазоламид, противосудорожные препараты (фенитоин и вальпроевая кислота), β-адреноблокаторы, диуретики и гипогликемические препараты для приема внутрь*

Возможны взаимодействия этих препаратов с АСК, применяемой в высоких (противовоспалительных) дозах.

*- Этанол*

При одновременном применении с АСК увеличивается риск развития кровотечений при хроническом употреблении больших количеств этанола (алкоголя) (см. раздел *«Особые указания»*).

***Другие взаимодействия с клопидогрелом и АСК****: ингибиторы АПФ, диуретики, β-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические препараты, вазодилататоры, гипогликемические препараты (в том числе инсулин), противоэпилептические препараты, гормонозаместительная терапия и блокаторы рецепторов гликопротеина GPIIb/IIIa*

В клинических исследованиях по применению клопидогрела в комбинации с АСК в поддерживающих дозах ≤ 325 мг, проведенных с участием более чем 30000 пациентов, не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

**Особые указания**

*Кровотечения и нарушения со стороны крови*

В связи с риском развития кровотечения и нарушений со стороны крови (см. раздел «*Побочное действие*») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

В связи с наличием в составе препарата Плагрил® А двух антиагрегантных средств его следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, обусловленному травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, получающих НПВП (в том числе ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и тромболитические средства. Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства. Одновременное применение препарата Плагрил®А с непрямыми антикоагулянтами не рекомендуется, так как это может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*»), поэтому за исключением особых редких клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией или другими показаниями к назначению антикоагулянтов непрямого действия) совместное применение препарата Плагрил® А и варфарина не рекомендуется.

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство и при этом нет необходимости в достижении антитромботического эффекта, то за 7 дней до операции Плагрил® А следует отменить. Плагрил® А увеличивает время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию кровотечений, особенно кровотечений из желудочно-кишечного тракта и внутриглазных кровоизлияний. Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме препарата Плагрил® А для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, чем обычно, и что в случае развития у них любых необычных по локализации и продолжительности кровотечений следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любым предстоящим хирургическим вмешательством и перед тем, как приступить к приёму любого нового лекарственного препарата, пациенты должны информировать врача (в том числе стоматолога) о лечении препаратом
Плагрил® А.

*Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура*

Очень редко после применения клопидогрела отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

*Приобретенная гемофилия*

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), сопровождающемся или не сопровождающемся кровотечением, следует рассмотреть вопрос о развитии приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистом по этому заболеванию и прекратить прием клопидогрела*.*

*Перекрестные аллергические и/или гематологические реакции между тиенопиридинами*

У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел «*Побочное действие*»). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов, могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.

*Недавно перенесенный ишемический инсульт*

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным ишемическим преходящимнарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих повышенный риск развития ишемического осложнения, комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела увеличивает возможность развития больших кровотечений. Поэтому применение препарата Плагрил® А у таких пациентов должно проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от его применения.

*Влияние на желудочно-кишечный тракт*

Плагрил® А следует применять с осторожностью у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе или у пациентов с даже незначительными симптомами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые могут быть проявлениями язвенных поражений желудка, способных привести к желудочному кровотечению.

При лечении препаратом Плагрил® А в любой момент могут возникнуть симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия, изжога, тошнота, рвота и желудочно-кишечное кровотечение. Несмотря на то, что при лечении препаратом Плагрил® А незначительные побочные эффекты со стороны ЖКТ, такие как диспепсические расстройства, встречаются часто, врач всегда в этих случаях должен исключать изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, даже при отсутствии в анамнезе патологии со стороны ЖКТ.

*Функциональная активность изофермента CYP2C19*

У пациентов с низкой метаболической активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела, уменьшается его эффект на функцию тромбоцитов. Поэтому такие пациенты с острым коронарным синдромом или подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству и принимающие клопидогрел могут иметь бóльшую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной активностью изофермента CYP2C19.

*Прочее*

- Возможно наличие взаимосвязи между ацетилсалициловой кислотой и возникновением опасного для жизни синдрома Рея (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности), обычно наблюдавшегося в продромальном периоде инфекций у детей.

**-** В связи с наличием в составе препарата ацетилсалициловой кислоты препарат Плагрил®А следует назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы под тщательным медицинским наблюдением (из-за риска развития гемолиза) (см. разделы «*С осторожностью*», «*Побочное действие*»).

**-** Препарат содержит касторовое масло гидрогенизированное, что может вызвать желудочное расстройство или диарею.

**-** В связи с наличием в составе препарата АСК во время приема препарата Плагрил® А пациенты должны быть предупреждены об увеличении риска развития кровотечения при хроническом употреблении больших количеств алкоголя.

**-** Препарат Плагрил® А не рекомендуется принимать пациентам с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, с дефицитом лактазы или с синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций**

Плагрил® А не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако в случае возникновения у пациента неблагоприятных побочных реакций со стороны нервной системы и психики возможно снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, что может препятствовать занятию такими видами деятельности. В таких случаях вопрос о возможности выполнения потенциально опасных видов деятельности должен решать врач.

**Форма выпуска**

Капсулы с модифицированным высвобождением, 75 мг + 75 мг.

По 10 капсул в блистере из (ПВХ/АЛ/ПА) фольги/алюминиевой фольги.

По 3, 6, 10, 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Д-р Редди’с Лабораторис Лтд., Индия

Dr. Reddy´s Laboratories Ltd., India

**Адрес места производства**

Formulations Technical Operations-Unit II, Sy. No. 42, 45 & 46, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal Malkajgiri District, Telangana State, India - 500 090

*Сведения о рекламациях и нежелательных лекарственных реакциях направлять по адресу:*

Представительство фирмы «Д-р Редди’с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр.1

тел: +7 (495) 795-39-39

факс: +7 (495) 795-39-08