

# ПИНОГАЛ

## ИНСТРУКЦИЯ

### по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название**  
Пиногал

**Международное непатентованное наименование**  
Клопидогрел

**Лекарственная форма**  
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг

**Состав**  
Одна таблетка содержит активное вещество - клопидогрела бисульфат 98,00 мг (эквивалентно клопидогрелу 75,00 мг),  
*вспомогательные вещества:* маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза, натрия эркамеллоза, кремний коллоидный безводный, тальк, кислота стеариновая,  
*состав пленочной оболочки* (Опадри розовый 03F34266): гипромеллоза 6 гР (НРМС 2910), макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), тальк, железа оксид красный (Е 172)

**Описание**  
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглой формы с двояковыпуклой поверхностью. При разломе наблюдается почти белая сердцевина таблетки и тонкая розовая пленочная оболочка.

**Фармакотерапевтическая группа**  
Антиагреганты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, искл. гепарин.  
Клопидогрел  
Код АТХ В01AC04

**Фармакологические свойства**  
**Фармакокинетика**

**Всасывание**  
После однократного и повторного перорального приема в дозе 75 мг в день клопидогрел быстро всасывается. Средние максимальные плазменные концентрации неизмененного клопидогрела (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после однократного перорального приема в дозе 75 мг) отмечались, примерно, через 45 минут после приема. Судя по выделяемому с мочой метаболитам клопидогрела, всасывание не менее чем 50%.  
**Распределение**  
Клопидогрел и его основной (неактивный) метаболит, находящийся в кровотоке, образуют обратимую связь с белками человеческой плазмы (98% и 94% соответственно). Связывание является ненасыщаемым в широком диапазоне концентраций.

**Метаболизм**  
Клопидогрел подвергается интенсивному метаболизму в печени. Клопидогрел метаболизируется двумя основными путями: один опосредован эстеразами и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (85% метаболитов, находящихся в кровотоке), другой опосредован различными цитохромами P450. Сначала клопидогрел метаболизируется до промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита, тилового производного клопидогрела. Этот путь метаболизма опосредован CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиловый метаболит быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, подавляя тем самым агрегацию тромбоцитов.  
C<sub>max</sub> активного метаболита увеличивается в 2 раза как после однократной нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг, так и после приема поддерживающей дозы 75 мг в течение 4-х дней. C<sub>min</sub> наблюдается примерно через 30-60 минут после приема.

**Выведение**  
После приема клопидогрела, приблизительно 50% выделяется с мочой и приблизительно 46% с каловыми массами в течение 120 часов после введения. После однократного приема дозы 75 мг период полувыведения клопидогрела составляет приблизительно 6 часов. Период полувыведения основного циркулирующего в крови (неактивного) метаболита составляет 8 часов после однократного приема.  
**Фармакогенетика**

CYP2C19 является в образовании, как активного метаболита, так и промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела изменяются в зависимости от генотипа CYP2C19.  
Аллель CYP2C19\*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 являются нефункциональными. Аллели CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 обуславливают большую часть аллелей со сниженной функцией у европейских (85%) и азиатских (99%) медленных метаболизаторов. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или сниженным метаболизмом встречаются менее часто и включают CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 и \*8. Преобладание аллелей CYP2C19, результатом которых является средний и медленный метаболизм CYP2C19, было разным в зависимости от расы/этнической принадлежности.

У пациента со статусом медленного метаболизатора будет две аллели с утерянной функцией, как описано выше. Частота генотипов медленного метаболизатора CYP2C19 составляет примерно 2% для европейцев, 4% африканской расы и 14% китайского происхождения. Существуют тесты для определения CYP2C19 генотипа пациента.  
Существенных различий в экспозиции активного метаболита и в среднем подавлении агрегации тромбоцитов (ПАТ) между ультрабыстрыми, быстрыми и средними метаболизаторами не наблюдалось. У медленных метаболизаторов экспозиция активного метаболитом была ниже на 63-71% по сравнению с быстрыми метаболизаторами. После применения дозового режима 600 мг/75 мг антитромбоцитарная ответная реакция была понижена у медленных метаболизаторов, при этом среднее ПАТ (5 мкМ АДФ) составило 24% (24 часа) и 37% (5 дней) по сравнению с 39% ПАТ (24 часа) и 58% (5 дней) быстрых метаболизаторов и 37% (24 часа) и 60% (5 дней) - средних метаболизаторов. Когда медленные метаболизаторы были на режиме 600 мг/150 мг, экспозиция CYP2C19\*4 была больше, чем при режиме 300 мг/75 мг. Кроме того, ПАТ составила 32% (24 часа) и 61% (5 дней), что было больше, чем у медленных метаболизаторов, находившихся на режиме 300 мг/75 мг, но аналогично другим группам метаболизаторов CYP2C19, находившихся на режиме 300 мг/75 мг. Соответствующий дозовый режим для этой популяции больных не был установлен.

Экспозиция активного метаболитом была снижена на 28% у средних метаболизаторов и на 72% у медленных метаболизаторов, тогда как подавление агрегации тромбоцитов (5 мкМ АДФ) было снижено с разницей в ПАТ в 5,9% и 21,4%, соответственно, при сравнении с быстрыми метаболизаторами.

**Особые популяции**  
Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих (с нарушением функции печени и почек) особых популяциях неизвестна.  
**Нарушение функции почек**  
После повторных доз клопидогрела по 75 мг в день у пациентов с тяжёлым заболеванием почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) подавление агрегации тромбоцитов, вызываемое АДФ (аденозиндифосфат), было слабее (25%), чем у здоровых субъектов, однако удлинение времени кровотечения было аналогичным тому, которое наблюдалось у здоровых субъектов, получающих по 75 мг клопидогрела в день. Кроме того, клиническая переносимость была хорошей у всех больных.

**Редко (≥1/10000, <1/1000)**

- нейтропения, в т.ч. тяжёлая
  - вертиго (вестибулярное головокружение)
  - ретроперитонеальное кровотечение
- Очень редко (<1/10000)*
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
  - сыпороточная болезнь, анафилактические реакции, перекрестная гиперчувствительность
  - галлюцинации, спутанность сознания
  - нарушение вкусового восприятия
  - тяжёлое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, гипотензия
  - кровотечения респираторного тракта (кровохарканье, лёгочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит
  - желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом, панкреатит, колит (в т.ч. язвенный и лимфоцитарный), стоматит
  - острая печёночная недостаточность, гепатит, патологические показатели анализов функции печени
  - буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема), отек Квинке, эритематозная сыпь, крапивница, экзема и крапивный плоский лишай
  - скелетно-мышечное кровотечение (гемартроз, артралгия, артралгия, миалгия)
  - гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови
  - лихорадка

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- тяжёлая печеночная недостаточность
- острое кровотечение (например, кровотечение из пептической язвы, внутричерепное кровоизлияние)
- детский и подростковый возраст до 18 лет

**Лекарственные взаимодействия**

**Пероральные антикоагулянты**  
Одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, так как данная комбинация может усилить кровотечение. Несмотря на то, что приём 75 мг клопидогрела в сутки не изменяет фармакокинетику S-варфарина и междунарочное нормализованное отношение (МНО), у больных, длительно принимающих варфарин, одновременное применение клопидогрела и варфарина повышает риск кровотечения из-за эффектов, которые оказывают на гемостаз оба препарата.  
**Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa:** клопидогрел следует применять с осторожностью больным, одновременно получающим ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.  
**Ацетилсалициловая кислота (АСК)**  
АСК не изменяет обусловленное клопидогрелом угнетение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, однако клопидогрел усиливает эффект АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Тем не менее, одновременный приём АСК по 500 мг дважды в день на протяжении суток не вызвал существенного увеличения времени кровотечения, обусловленного приёмом клопидогрела. Между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое ведёт к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов следует осуществлять с осторожностью. Тем не менее, клопидогрел и АСК назначались совместно вплоть до одного года.  
**Гепарин**  
Клопидогрел не требует изменения дозы гепарина и не влияет на эффект гепарина, оказываемый на свёртывание крови. Одновременное применение с гепарином не влияет на угнетение агрегации тромбоцитов, вызванное клопидогрелом. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может привести к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов должно назначаться с осторожностью.  
**Тромболитические средства**  
Безопасность совместного применения клопидогрела с фибринолитическими и нефбринолитическими тромболитическими средствами и гепарином была изучена на больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась при применении тромболитических средств и гепарина вместе с АСК.  
**Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС):** совместное применение клопидогрела и НПВС повышает скрытую потерю из желудочно-кишечного тракта. Однако, вследствие отсутствия достаточных клинических исследований по взаимодействиям с другими НПВС, в настоящее время не ясно, характерен ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений для всех НПВС. Следовательно, одновременное применение НПВС (в том числе ингибиторов ЦОГ-2) и клопидогрела требует осторожности.

**Другая одновременно проводимая терапия:** поскольку клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью CYP 2C19, то ожидается, что применение лекарственных средств, подавляющих активность этого фермента, приведёт к снижению лекарственных концентраций активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не ясно. В качестве меры предосторожности следует отказаться от одновременного применения лекарственных средств, которые подавляют CYP2C19.  
**Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)**  
**Фармакогенетика:** у больных, являющихся медленными метаболизаторами CYP2C19, клопидогрел в рекомендованных дозах образует меньше активных метаболитов, и оказывает меньший эффект на функцию тромбоцитов. Существуют тесты для определения генотипа CYP2C19 у больных.

К лекарственным препаратам, подавляющим CYP2C19, относятся омега-3, эзомепразол, флуоксазин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепил, окскарбазепил и хлорамфеникол.  
**Ингибиторы протонной помпы (ИПП)**  
Омега-3 в дозе 80 мг один раз в сутки, принимаемый либо одновременно с клопидогрелом, либо с соблюдением 12-часового интервала между приёмами двух лекарственных препаратов, снизил экспозицию активного метаболита на 45% (нагрузочная доза) и 40% (поддерживающая доза). Снижение было связано на 39% (при нагрузочной дозе) и 21% (при поддерживающей дозе) со снижением подавления агрегации тромбоцитов. Ожидается, что эзомепразол, принимаемый одновременно с клопидогрелом, также приведёт к снижению экспозиции активного метаболита. Протоколные данные о клинической значимости этого фармакокинетического /фармакодинамического взаимодействия, выражающиеся в важных кардиоваскулярных симптомах и были представлены как в наблюдательных, так и в клинических исследованиях. В качестве меры предосторожности не следует одновременно с клопидогрелом применять омега-3 или эзомепразол.

Менее выраженное снижение экспозиции метаболита наблюдалось в случае применения пантопразола и лансопразола. Плазменные концентрации активного метаболита были снижены на 20% (при нагрузочной дозе) и на 14% (при поддерживающей дозе) во время лечения пантопразолом в дозе 80 мг один раз в день. Это сопровождалось снижением среднего ингибирующего агрегации тромбоцитов на 15% и 11% соответственно. Эти результаты означают, что клопидогрел можно применять вместе с пантопразолом.  
Доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов (за исключением циметидина, который является ингибитором CYP2C19) и антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогрела, нет.

**Другие лекарственные препараты**

Клинически важных фармакодинамических взаимодействий с атенололом или нифедипином или с этими обоими препаратами. Одновременное применение фенобарбитала или эстрогена не оказало существенного влияния на фармакодинамическую активность клопидогрела.

**Нарушение функции печени**

После повторных доз клопидогрела по 75 мг в день в течение 10 дней у больных с тяжёлым нарушением функции печени угнетение агрегации тромбоцитов, вызываемое АДФ, было аналогичным, наблюдавшемуся у здоровых субъектов. Среднее удлинение времени кровотечения в обеих группах тоже было аналогичным.

**Фармакодинамика**

Клопидогрел является предшественником действующего вещества, один из метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Клопидогрел подвергается метаболизму посредством энзимов CYP2C19, в результате образуется активный метаболит, который подавляет агрегацию тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его тромбозитарным рецептором P2Y<sub>12</sub> и последующую, обусловленную АДФ активацию гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa, препятствуя тем самым агрегации тромбоцитов. Вследствие необратимости связывания тромбоциты, подвергшиеся воздействию, повреждённые, остаются на вес оставшейся срока своей жизни (приблизительно, 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов осуществляется со скоростью, соответствующей тромбоцитарному циклу. Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами активными от АДФ, тоже осуществляется путем блокирования усиления активации тромбоцитов, подавляемой под воздействием высвободившегося АДФ.

Поскольку активный метаболит образуется с помощью энзимов CYP450, некоторые из которых полиморфны или подавляются другими лекарственными соединениями, не у всех больных степень угнетения тромбоцитов бывает достаточной.  
Повторные дозы по 75 мг в день уже с первого дня приводили к значительному угнетению агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ. Ингибирующий эффект усиливался прогрессивно и достигал равновесного состояния через 3-7 дней. В стадии равновесного состояния средний уровень ингибирования, наблюдавшийся при дозе 75 мг в день, составлял от 40% до 60%. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходному уровню, как правило, через 5 дней после отмены лечения.

**Показания к применению**

**Профилактика атеротромботических осложнений:**

- у взрослых больных, страдающих инфарктом миокарда (от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (от 7 дней до 6 месяцев), или у больных с диагностированным заболеванием периферических артерий
- у взрослых больных, страдающих синдромом острой коронарной недостаточности:
- синдром острой коронарной недостаточности без повышения сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе у больных, подвергающихся установке коронарного стента в ходе чрескожного вмешательства на коронарных сосудах, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК)
- острый инфаркт миокарда с повышением сегмента ST в комбинации с АСК и больными, получающих медикаментозное лечение и пригодных для проведения тромболитической терапии

**Профилактика мерцательной аритмии:**

- у взрослых больных с мерцательной аритмией, имеющих хотя бы один фактор риска сосудистого заболевания, у больных с переносимостью антагонистов витамина К (риск кровотечения у которых невелик), для предотвращения атеротромботических и тромбоземических событий, включая инсульт сосудов головного мозга, в комбинации с АСК.

**Способ применения и дозы**

Для приёма внутрь, не зависимо от приёма пищи.  
**Взрослые и пожилые больные**  
Пиногал следует принимать по 75 мг один раз в сутки.  
У больных, страдающим синдромом острой коронарной недостаточности:  
• синдромом острой коронарной недостаточности без повышения сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) - лечение препаратом Пиногал начинают назначением однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжают дозой 75 мг один раз в сутки.  
Более высокие дозы АСК опасны повышенным риском кровотечения, поэтому рекомендуется не превышать дозу АСК 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения определяется лечащим врачом. Данные клинического исследования служат основанием для применения препарата до 12 месяцев, максимальный положительный эффект наблюдается после 3 месяцев лечения  
• острый инфаркт миокарда с повышением сегмента ST- Пиногал следует принимать в однократной суточной дозе, равной 75 мг, начиная с нагрузочной дозы в 300 мг, в комбинации с АСК и другими тромболитическими средствами или без них. У больных старше 75 лет, лечение Пиногалом следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать, по крайней мере, в течение 4-х недель. Положительный эффект лечения комбинацией клопидогрела с АСК после 4-х недель при данном заболевании не изучался.

Больным с мерцательной аритмией Пиногал следует назначать в однократной суточной дозе равной 75 мг. Следует начать прием АСК (75-100 мг в сутки) и продолжить его применение в комбинации с Пиногалом. Если доза пропущена:  
• и прошло меньше 12 часов после обычного запланированного времени приёма препарата - больному следует принять пропущенную дозу немедленно и после этого следующую дозу принять в обычное время,  
• и прошло больше 12 часов - больному следует принять следующую дозу во время обычного запланированного приёма препарата, двойную дозу принимать одномоментно нельзя.

**Нарушение функции почек**

Опыт лечения больных с нарушением функции почек ограничен.  
**Печеночная недостаточность**  
При применении у пациентов с умеренно выраженной печеночной недостаточностью, может развиваться геморрагический диатез.

**Побочные действия**

Кровотечение является самой частой реакцией, зарегистрированной как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом периоде, где оно регистрировалось, главным образом, на первом месяце лечения.  
**Часто (≥1/100, 1/10)**  
• гематома и травматический ушиб  
• носовое кровотечение  
• желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боль в животе, диспепсия  
• кровотечение в месте пункции  
**Нечасто (≥1/1000, <1/100)**  
• тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия  
• внутричерепное кровоизлияние (сообщалось о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение  
• кровоизлияние в глаз (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное)  
• язва желудка и двенадцатипёрстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм  
• сыпь, зуд, кровоизлияние в кожу (пурпура)  
• гематурия  
• увеличение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов

Фармакокинетика дигоксина и теофиллина не изменилась при одновременном применении клопидогрела.  
Антицеллюлозные средства не изменили степень абсорбции клопидогрела.  
Фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются с помощью CYP2C9, можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом.

**Особые указания**

**Кровотечение и гематологические нарушения**  
Из-за риска кровотечения и гематологических нежелательных реакций во время лечения при появлении клинических симптомов, указывающих на кровотечение, следует сразу же проанализировать общий анализ крови и/или провести другие соответствующие анализы. Также как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрел следует применять с осторожностью в случае больных, которые могут быть подвержены риску усиленного кровотечения, связанному с травмой, хирургическими или другими патологическими состояниями, а также в случае больных, находящихся на лечении АСК, гепарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa или нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), включая ингибиторы ЦОГ-2. Необходимо тщательно контролировать больных на наличие любых признаков кровотечения, включая скрытое кровотечение, особенно, в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургического вмешательства. Не рекомендуется одновременное применение Пиногала с пероральными антикоагулянтами, так как это может усилить кровотечение.  
Если больному предстоит элективное хирургическое вмешательство, и антитромбоцитарный эффект временно нежелателен, приём Пиногала следует прекратить за 7 дней до операции. Перед любой запланированной операцией и приёмом нового лекарственного препарата больные должны предупредить лечащего врача и стоматолога о том, что они принимают Пиногал.

Пиногал увеличивает время кровотечения и должен применяться с осторожностью у больных с патологией, предрасполагающей к кровотечению (особенно, желудочно-кишечному и внутриглазному). Больных следует проинформировать, что при приёме Пиногала (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, и что им следует поставить в известность своего лечащего врача, если у них начнется непредусмотренное (по локализации или продолжительности) кровотечение.

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)**  
Очень редко, после применения Пиногала, а иногда и после непродолжительного применения отмечались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Она характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими изменениями, дисфункцией почек или лихорадкой. ТТП является угрожающей для жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

**Острый ишемический инсульт**

Ввиду отсутствия данных, Пиногал не может быть рекомендован в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.  
**Аллергические реакции**  
Перед назначением препарата необходимо выявить, имеется ли у пациента гиперчувствительность к другим тианопиридинам (например, тиклопидин, прасурел), так как в практике наблюдались случаи аллергических перекрестных реакций между тианопиридинами. Пациенты, имеющие гиперчувствительность в анамнезе, во время лечения нуждаются в тщательном контроле на наличие признаков повышенной чувствительности к клопидогрелу.

**Нарушение функции почек**

Опыт лечения Пиногалом больных с нарушением функции почек ограничен. Следовательно, у таких больных препарат следует применять с осторожностью.  
**Нарушение функции печени**  
Опыт по применению препарата больными с нарушением функции печени средней степени тяжести, склонными к геморрагическому диатезу, ограничен. В связи с этим, в этой популяции Пиногал должен применяться с осторожностью.

**Применение в педиатрии**

Безопасность и эффективность применения Пиногала у детей и подростков младше 18 лет не установлена.  
**Беременность и период лактации**  
Ввиду отсутствия клинических данных о воздействии Пиногала во время беременности, в качестве меры предосторожности желательно не применять препарат во время беременности. Доклинические исследования показали, что клопидогрел выделяется с грудным молоком. В качестве меры предосторожности, во время лечения Пиногалом не следует продолжать кормление грудью.

**Фертильность**

В доклинических исследованиях было доказано, что клопидогрел влияет на фертильность.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**  
Учитывая риск развития таких побочных эффектов, как головокружение, галлюцинации, спутанность сознания необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем и проведении работ с движущимися механизмами.

**Симптомы:** удлинение времени кровотечения, последующие осложнения кровотечения.

**Лечение:** в случае тяжелого кровотечения может потребоваться трансфузия тромбоцитарной массы. Специфического антагониста нет.

**Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки полиамид/алюминий/поливинилхлорид и фольги алюминиевой.  
По 3 упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

**Условия хранения**

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25С.  
Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**  
3 года  
Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**  
По рецепту

**Производитель**  
REPLEK FARM Ltd. Скопье, Скопье, Республика Македония

**Владелец регистрационного удостоверения**  
BELINDA Laboratories LLP., Лондон, Великобритания

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)**  
ТОО «Cepheus Medical» (Цефей Медикал), 050000, РК, г. Алматы, ул. Панфилова 78, БЦ «OLD SQUARE», офис 807.  
Тел: +7 (727) 300 69 71, e-mail: [cepheusmedical@gmail.com](mailto:cepheusmedical@gmail.com)

belinda.tj

