МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002160 - 011013
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТРОМБЕКС®

Регистрационный номер:

Торговое название: ТРОМБЕКС®

Международное непатентованное название: клопидогрел

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество:

Клопидогрел – 75 мг (в виде клопидогрела гидросульфата формы II – 97, 875 мг)

Вспомогательные вещества:

Ядро: маннитол – 68,925 мг; целлюлоза микрокристаллическая– 31,000 мг; макрогол 6000 – 34,000 мг; гипролоза низкозамещенная – 12,900 мг; касторовое масло гидрогенизированное – 3,300 мг;

Пленочная оболочка: опадрай розовый (лактоза, гипромеллоза, титана диоксид, триацетин, краситель железа оксид красный) – 7,500 мг; воск карнаубский – следы.

ОПИСАНИЕ

Круглые слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой розового цвета, с гравировкой «75» на одной стороне и «1171» на другой стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Клопидогрел представляет из себя пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с $P2Y_{12}$ рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa,

приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ. Так как образование активного метаболита происходит при помощи ферментов системы Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное подавление тромбоцитов.

Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой 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.

В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов наблюдалось у женщин, но не было различий по удлинению времени кровотечения. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических событий), частота клинических исходов, других побочных действий и анормальных клинико-лабораторных параметров была одинаковой как у мужчин, так и у женщин.

Фармакокинетика

Всасывание

При курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.

Средние пиковые концентрации неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после приема. По данным выведения метаболитов клопидогрела почками его абсорбция составляет примерно 50 %.

Распределение

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

Метаболизм

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый – через эстеразы и последующий гидролиз с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов), а второй путь – через систему цитохрома Р450. 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 Р450, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, агрегацию тромбоцитов.

Выведение

В течение 120 часов после приёма внутрь человеком ^{14}С-меченого клопидогрела около 50 % радиоактивной метки обнаруживается в моче и приблизительно 46 % в кале. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг период полувыведения клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз период полувыведения основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 часов.

Фармакогенетика

Несколько полиморфных ферментов системы Р450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование, как активного метаболита, так и промежуточного метаболита – 2-оксоклопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов *ex 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 % среди представителей европеоидной расы и в 99 % среди представителей монголоидной расы. Другие аллели, связанные со сниженным

метаболизмом, представлены изоферментами CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции. Опубликованные данные по частоте встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19 представлены в таблице.

Частота встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19.

	Частота %		
	Европеоиды (п-1356)	Негроиды (п=966)	Монголоиды (п=573)
Интенсивный метаболизм изофермента CYP2C19*1/*1	74	66	38
Промежуточный метаболизм изофермента CYP2C19*1/*2 или*1/*3	26	29	50
Сниженный метаболизм изофермента CYP2C19*2/*2 или *2/*3 или *3/*3	2	4	14

У лиц со сниженным метаболизмом изофермента CYP2C19 наблюдалось уменьшение максимальной концентрации ($C_{max,}$) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) активного метаболита на 30-50 % после приема нагрузочной дозы в 300 мг или 600 мг и последующей поддерживающей дозы в 75 мг. Сниженная активность метаболита клопидогрела может привести к меньшей степени ингибирования тромбоцитов или к их повышенной реактивности.

Фармакогенетическое тестирование позволяет определить генотип с вариабельностью активности изофермента CYP2C19.

Возможны также генетические варианты других ферментов системы Р450 с эффектами на способность образования активных метаболитов клопидогрела.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

Лица 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 лиц пожилого возраста.

Лица детского возраста:

Данные отсутствуют.

Нарушение функции почек:

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина 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 в сутки.

Нарушение функции печени:

После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у больных с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Этническая принадлежность:

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм, отлична у представителей различных этнических групп. Имеются очень небольшие литературные данные среди представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 на клинический исход события.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Профилактика атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.
- Предотвращение атеротромботических событий (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) у 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.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.

- Редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность и период лактации (см. «Беременность и лактация»).
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью при:

- умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения); почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения); травмах, хирургических вмешательствах (см. «Особые указания»);
- заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных); одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2); одновременном назначении варфарина, гепарина, ингибитора гликопротеина IIb/IIIa; у пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 (имеются литературные данные, указывающие на то, что пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 подвергаются меньшей системной экспозиции активным метаболитом клопидогрела и имеют менее выраженное антиагрегантное действие препарата, кроме этого у них может наблюдаться большая частота сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальной функцией изофермента CYP2C19).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности из-за отсутствия клинических данных по его приему беременными женщинами, хотя исследования на животных не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие.

Кормление грудью в случае лечения клопидогрелом следует прекратить, так как в исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает или нет клопидогрел в грудное молоко человека не известно.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые и лица пожилого возраста

Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий

Препарат принимается по 75 мг один раз в сутки.

У больных с инфарктом миокарда (ИМ) лечение можно начинать с первых дней до 35 дня ИМ, а у больных с ишемическим инсультом (ИИ) – в сроки от 7 дней до 6 месяцев после ИИ.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)

Лечение клолидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг один раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз ацетилсалициловой кислоты связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. Максимальный благоприятный эффект наблюдается к третьему месяцу лечения. Курс лечения до 1 года.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST).

Клопидогрел назначается однократно в дозе 75 мг один раз в день с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и тромболитиками (или без тромболитиков).

Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, четырех недель. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема нагрузочной дозы.

Пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19

Ослабление метаболизма с помощью изофермента CYP2C19 может приводить к уменьшению эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования для пациентов с ослаблением метаболизмом с помощью изофермента CYP2C19 еще пока не установлен.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций определялась соответственно следующей градации (классификация Всемирной Организации Здравоохранения):

очень частые – более 1/10, частые – от более 1/100 до менее 1/10, нечастые – от более 1/1000 до менее 1/100, редкие – от более 1/10000 до менее 1/1000, очень редкие – от менее 1/10000, включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечастые - удлинение времени кровотечения, тромбоцитопения, лейкопения и эозинофилия; редкие – нейтропения, включая острую нейтропению; очень редкие – апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, острая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редкие – сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции.

Нарушения психики: очень редкие – галлюцинации, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: нечастые - внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение и парестезия; очень редкие - изменения вкуса.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частые - желудочно-кишечные кровотечения, диарея, абдоминальные боли, диспепсия; нечастые - язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редкие - забрюшинные кровотечения; очень редкие - желудочно-кишечные и забрюшинные кровотечения со смертельным исходом, панкреатит, колит (в том числе язвенный и лимфоцитарный колит), стоматит.

Нарушения со стороны органа зрения: нечастые – ретинальное кровоизлияние, конъюнктивальное кровоизлияние, гемофтальм.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редкие – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов: частые – гематомы; очень редкие – тяжелые кровотечения, кровотечение из операционной раны, васкулит, гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частые – носовое кровотечение; очень редкие – кровохарканье, легочное кровотечение, бронхоспазм, интерстициальная пневмония

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечастые - сыпь, зуд, тромбоцитопеническая пурпура; очень редкие - ангионевротический отек, буллезный дерматит (мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонса, токсический эпидермальный некролиз), эритематозная сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редкие - острая печеночная недостаточность, гепатит, повышение показателей активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень редкие – гемартроз, артралгия, артрит, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечастые – гематурия, очень редкие – гломерулонефрит, повышение креатинина крови.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – кровотечение в месте инъекции; очень редкие – лихорадка.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение

При появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Варфарин: одновременный прием вместе с клопидогрелом может увеличить интенсивность кровотечений, поэтому применение этой комбинации не рекомендуется.

Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов: назначение блокаторов IIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. «Особые указания»).

Ацетилсалициловая кислота: ацетилсалициловая кислота не изменяет эффекта клопидогрела, ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом приём ацетилсалициловой кислоты по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приёмом клопидогрела, Между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года.

Гепарин: по данным клинического испытания, проведенного с участием здоровых лиц, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его

антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитики: безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Однако в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВП, в настоящее время, не известно имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому назначение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом следует проводить с осторожностью (см. «Особые указания»).

Другая комбинированная терапия

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, использование препаратов ингибирующих эту систему может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности, Одновременный прием препаратов ингибирующих систему CYP2C19 (например, омепразол) не рекомендуется.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что;

- при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами 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 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 иигибировать активность изофермента 2С9 семейства цитохрома Р450, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств (фенитоина, толбутамида и некоторых НПВП), которые метаболизируются с помощью изофермента 2С9 семейства цитохрома Р450.
- ингибиторы АПФ, мочегонные, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гиполипидемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе и скрытого.

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. «Побочные эффекты») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел, также как и другие антитромбоцитарные препараты, следует применять с осторожностью у больных, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у больных получающих ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить интенсивность кровотечений (см. «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) совместное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется.

Если больному предстоит плановая хирургическая операция, и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить,

Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у больных с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно, желудочно-кишечных и внутриглазных).

Больные должны быть предупреждены о том, что при приёме клопидогрела (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата больные должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

Очень редко, после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромбоцитопенической тромбогемолитической 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.

В период лечения необходимо контролировать функциональную активность печени. При тяжелых поражениях печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.

Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (так как отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).

Тромбекс не следует принимать больным с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы (смотри «Состав»).

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

Тромбекс не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или работы с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг.

По 14, 28 или 30 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Al блистере. По 1 блистеру по 14 таблеток; по 1 или 3 блистера по 28 таблеток, по 1 или 3 блистера по 30 таблеток помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

По 28, 30 или 90 таблеток во флаконах темного стекла с навинчивающейся ПЭВП крышкой с осушителем и контролем первого вскрытия. Каждый флакон помещен в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом месте, при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗЕНТИВА к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 10237, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

11, рю де ла Вьерж Амбарес э Лаграв 3565 Карбон Бланк Седекс, Франция

Претензии по качеству препарата направлять
по адресу ООО «ЗЕНТИВА ФАРМА»:

Российская Федерация, 125009, г. Москва,
ул. Тверкая, д.22.
Тел.: (495) 721 16 66/67/68
Факс: (495) 721 16 69

Старший менеджер по регистрации
ООО «Зентива Фарма» О.В. Еникеева