МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-001229- 04 04 14
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Зилт®

Zyllt®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг

лекарственная форма, дозировка

АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения,

ООО «КРКА-РУС», Россия,

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 04 04 14 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Клопидогрел – это пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозин дифосфата (АДФ) с $P2Y_{12}$ рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию гликопротеинового GPIIb/IIIa комплекса,	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Клопидогрел – это пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозин дифосфата (АДФ) с $P2Y_{12}$ рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию гликопротеинового GPIIb / IIIa комплекса,

что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов.	что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов.
Подавление агрегации тромбоцитов является необратимым и продолжается на протяжении всего жизненного цикла клеток (примерно 7-10 дней), поэтому скорость восстановления нормальной функции тромбоцитов соответствует скорости их обновления. Агрегация тромбоцитов, индуцированная другими агонистами, помимо АДФ, также ингибируется вследствие блокады усиленной активации тромбоцитов под действием АДФ.	Подавление агрегации тромбоцитов является необратимым и продолжается на протяжении всего жизненного цикла клеток (примерно 7-10 дней), поэтому скорость восстановления нормальной функции тромбоцитов соответствует скорости их обновления. Агрегация тромбоцитов, индуцированная другими агонистами, помимо АДФ, также ингибируется вследствие блокады усиленной активации тромбоцитов под действием АДФ.
Активный метаболит образуется под действием изоферментов CYP450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться под действием других лекарственных средств, поэтому адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов отмечается не у всех пациентов.	Активный метаболит образуется под действием изоферментов CYP450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться под действием других лекарственных средств, поэтому адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов отмечается не у всех пациентов.
При лечении клопидогрелом в дозе 75 мг с первого дня терапии 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 степень ингибирования агрегации тромбоцитов при применении	При лечении клопидогрелом в дозе 75 мг **в сутки** с первого дня терапии 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 степень ингибирования агрегации тромбоцитов при применении

клопидогрела в дозе 75 мг/сут, в среднем, составляла от 40 % до 60 %. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходным значениям, в среднем, в течение 5 дней.	клопидогрела в дозе 75 мг **в сутки**, в среднем, составляла от 40 % до 60 %. После прекращения приёма клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходным значениям, в среднем, в течение 5 дней.
Клопидогрел позволяет предупредить развитие атеротромботических осложнений у пациентов с атеросклеросклеротическим поражением сосудов любой локализации, особенно с поражением церебральных, коронарных или периферических артерий.	Клопидогрел позволяет предупредить развитие атеротромботических осложнений у пациентов с атеросклеросклеротическим поражением сосудов любой локализации, особенно с поражением церебральных, коронарных или периферических артерий.
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Всасывание	*Всасывание*
После однократного и повторного приема внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается.	После однократного и повторного приёма внутрь в дозе 75 мг **в сутки** клопидогрел быстро всасывается.
Средние значения максимальной концентрации (C_{max}) неизмененного клопидогрела в плазме крови (2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 минут. С учетом экскреции почками метаболитов клопидогрела степень всасывания составляет примерно 50 %.	Средние значения максимальной концентрации (C_{max}) неизменённого клопидогрела в плазме крови (2,2-2,5 нг/мл после приёма внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 минут. **По данным изучения** экскреции почками метаболитов клопидогрела степень всасывания составляет примерно 50 %.
Распределение	*Распределение*
Клопидогрел и его основной циркулирующий в плазме крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови	Клопидогрел и его основной циркулирующий в плазме крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови

человека *in vitro* (98 % и 94 %, соответственно). Данная связь ненасыщаемая в широком диапазоне концентраций.	человека **в условиях** *in vitro* (98 % и 94 %, соответственно). Данная связь ненасыщаемая в широком диапазоне концентраций.
Метаболизм	*Метаболизм*
Клопидогрел активно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый - опосредуется эстеразами и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов), а другой - катализируется различными изоферментами цитохрома Р450. Вначале клопидогрел превращается до промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиолового производного клопидогрела. *In vitro* этот путь опосредуется CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиоловый метаболит клопидогрела, выделенный *in vitro*, быстро и необратимо взаимодействует с рецепторами тромбоцитов, блокируя их агрегацию.	Клопидогрел активно метаболизируется в печени. **В условиях** *in vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый - опосредуется эстеразами и приводит к гидролизу с образованием неактивного **метаболита** - производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов), а другой - катализируется различными изоферментами цитохрома Р450. Вначале клопидогрел превращается до промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиолового производного клопидогрела. **В условиях** *in vitro* этот путь опосредуется **изоферментами** CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиоловый метаболит клопидогрела, выделенный **в условиях** *in vitro*, быстро и необратимо взаимодействует с рецепторами тромбоцитов, блокируя их агрегацию.
C_{max} активного метаболита после приема нагрузочной дозы (300 мг) клопидогрела в два раза превышает C_{max} после 4-х дневного применения клопидогрела в поддерживающей дозе (75 мг/сут). C_{max}	C_{max} активного метаболита **в плазме крови** после приёма нагрузочной дозы (300 мг) клопидогрела в два раза превышает C_{max}

достигается примерно через 30-60 минут после приема препарата.	после 4-х дневного применения клопидогрела в поддерживающей дозе (75 мг/сут). C_{max} **в плазме крови** достигается примерно через 30-60 минут после приёма препарата.
Выведение	*Выведение*
После приема внутрь ^{14}C-меченного клопидогрела примерно 50 % общей радиоактивности выводится почками и примерно 46 % - кишечником в течение 120 ч после дозирования. После однократного приема внутрь клопидогрела в дозе 75 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 6 ч. $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита после однократного и повторного применения составляет 8 ч.	После приёма внутрь ^{14}C-меченного клопидогрела примерно 50 % общей радиоактивности выводится почками и примерно 46 % - кишечником в течение 120 ч после дозирования. После однократного приёма внутрь клопидогрела в дозе 75 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 6 ч. $T_{1/2}$ основного циркулирующего в **плазме** крови неактивного метаболита после однократного и повторного применения составляет 8 ч.
Фармакогенетика	***Фармакогенетика***
Изофермент CYP2C19 принимает участие в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, а также результаты оценки агрегации тромбоцитов *ex vivo* отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19.	Изофермент CYP2C19 принимает участие в образовании, как активного метаболита, так и промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, а также результаты оценки агрегации тромбоцитов **в условиях** *ex vivo* отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19.
Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей	Аллель гена **изофермента** CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному

европеоидной (85 %) и монголоидной (99 %) рас. Другие аллели, связанные с отсутствием или снижением метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. По данным опубликованных исследований, частота генотипов с низкой активностью изофермента CYP2C19, сопровождающихся снижением метаболизма, составляет примерно 2 % у представителей европеоидной расы, 4 % - у негроидной расы и 14 % - у китайцев. Существуют тесты, позволяющие определить генотип изофермента CYP2C19. По данным исследования и мета-анализа, в которые включали людей с очень высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, достоверная разница экспозиции активного метаболита и средней степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 отсутствовала. У добровольцев с низкой активностью этого изофермента экспозиция активного метаболита снизилась по сравнению с таковой у	метаболизму, тогда как аллели генов **изоферментов** CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов **изоферментов** CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85 %) и монголоидной (99 %) рас. Другие аллели, связанные с отсутствием или снижением метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов **изоферментов** CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. По данным опубликованных исследований частота генотипов с низкой активностью изофермента CYP2C19, сопровождающихся снижением метаболизма, составляет примерно 2 % у представителей европеоидной расы, 4 % - у **лиц** негроидной расы и 14 % - у **лиц монголоидной расы.** Существуют тесты, позволяющие определить генотип изофермента CYP2C19. По данным исследования и мета-анализа, в которые включали людей с очень высокой, **высокой,** промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, достоверная разница экспозиции активного метаболита и средней степени

добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19. При применении клопидогрела в дозах 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг) у пациентов с низким метаболизмом экспозиция активного метаболита была выше, чем при применении схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме того, степень ИАТ была сходной с таковой в группах пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19, получавших клопидогрел по схеме 300 мг/75 мг. Однако схема дозирования клопидогрела в группе пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 не определена в исследованиях, предполагавших изучение клинических исходов. Проведенные до настоящего времени клинические исследования имели недостаточный объем выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19. ***Фармакокинетика особых групп пациентов*** Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в особых группах пациентов (пациенты пожилого возраста, дети, пациенты с нарушением функции почек и печени) не изучена.	ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 отсутствовала. У добровольцев с низкой активностью этого изофермента экспозиция активного метаболита снизилась по сравнению с таковой у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19. При применении клопидогрела в дозах 600 мг нагрузочная доза / 150 мг поддерживающая доза (600 мг / 150 мг) у пациентов с низким метаболизмом экспозиция активного метаболита была выше, чем при применении схемы лечения 300 мг / 75 мг. Кроме того, степень **ингибирования агрегации тромбоцитов** была сходной с таковой в группах пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19, получавших клопидогрел по схеме 300 мг / 75 мг. Однако схема дозирования клопидогрела в группе пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 не определена в исследованиях, предполагавших изучение клинических исходов. Проведённые до настоящего времени клинические исследования имели недостаточный объём выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой

	активностью изофермента CYP2C19. ***Фармакокинетика особых групп пациентов*** Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в особых группах пациентов (пациенты пожилого возраста, дети, пациенты с нарушением функции почек и печени) не изучена. *Пациенты пожилого возраста* У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения не выявили. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. ***Нарушение функции почек*** **После повторного применения клопидогрела в дозе 75 мг в сутки у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (КК 5-15 мл/мин) степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ниже на 25 %, чем у здоровых добровольцев. Однако степень удлинения времени кровотечения была сходной с таковой у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.** ***Нарушение функции печени*** **После применения клопидогрела в дозе 75 мг в сутки в течение 10 дней у**

	пациентов с тяжёлым нарушением функции печени степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и средний показатель удлинения времени кровотечения были сопоставимы со здоровыми добровольцами. ***Этнические особенности*** **Распространённость аллелей генов изофермента CYP2C19, ассоциирующихся с промежуточным или сниженным метаболизмом, отличается у представителей различных расовых / этнических групп (см. подраздел *«Фармакогенетика»*). Имеются ограниченные литературные данные, позволяющие оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 на клинические исходы для пациентов монголоидной расы.**
Показания к применению ***Профилактика атеротромботических осложнений*** • У взрослых пациентов с инфарктом миокарда (давностью от нескольких дней до 35 дней), с ишемическим инсультом (давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.	**Показания к применению** ***Профилактика атеротромботических осложнений*** • У взрослых пациентов с инфарктом миокарда (давностью от нескольких дней до 35 дней), с ишемическим инсультом (давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.

• У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом: - без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой; - с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. ***Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии).*** Пациенты 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 кровотечений (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). **Способ применения и дозы** Внутрь, независимо от приема пищи, один раз в сутки. ***Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента***	• У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом: - без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой; - с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. ***Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии).*** **Взрослые** пациенты 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 кровотечений (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). **Способ применения и дозы** Внутрь, независимо от приёма пищи, один раз в сутки. ***Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента***

CYP2C19	***CYP2C19***
Инфаркт миокарда, ишемический инсульт или диагностированная окклюзионная болезнь периферический артерий.	*Инфаркт миокарда, ишемический инсульт или диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий.*
Препарат Зилт® принимается в дозе 75 мг (1 таблетка) один раз в сутки.	Препарат Зилт® принимается в дозе 75 мг (1 таблетка) один раз в сутки.
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q)	*Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q)*
Лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы (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 большим риском кровотечений, рекомендуемая доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. Максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3-ему месяцу лечения. Курс лечения до 1 года.	Лечение **препаратом Зилт®** должно быть начато с однократного приёма нагрузочной дозы (300 мг), а затем продолжено приёмом 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 большим риском кровотечений, рекомендуемая доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. Максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3-ему месяцу лечения. **Оптимальная продолжительность лечения при этом показании официально не определена. Результаты клинических исследований подтверждают целесообразность приёма клопидогрела до 12 месяцев после развития острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST.**
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.	*Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда)*
Клопидогрел следует принимать в дозе 75 мг (1 таблетка) один раз в сутки, начиная с нагрузочной дозы в комбинации с	

ацетилсалициловой кислотой в сочетании или без тромболитиков. Для пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно осуществляться без использования нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4-х недель. Эффективность комбинированной терапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислоты длительностью более 4-х недель у таких пациентов не изучалась. *Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)* Клопидогрел назначают в дозе 75 мг один раз в сутки. В комбинации с клопидогрелом следует начать терапию и затем продолжить прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг/сут. <u>Если пациент пропустил прием очередной дозы:</u> • Если прошло менее 12 часов после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем следующую дозу принимать в обычное время. • Если прошло более 12 часов после пропуска приема очередной дозы, то следует принять следующую дозу в обычное время; при этом не следует	*при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.* **Препарат Зилт®** следует принимать в дозе 75 мг (1 таблетка) один раз в сутки, начиная с нагрузочной дозы, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании или без тромболитиков. Для пациентов старше 75 лет лечение **препаратом Зилт®** должно осуществляться без использования нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4-х недель. Эффективность комбинированной терапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислоты длительностью более 4-х недель у таких пациентов не изучалась. *Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)* **Препарат Зилт®** назначают в дозе 75 мг один раз в сутки. В комбинации с клопидогрелом следует начать терапию и затем продолжить приём ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг **в сутки.** <u>Если пациент пропустил приём очередной дозы:</u> • **е**сли прошло менее 12 часов после пропуска приёма очередной дозы, то

удваивать дозу. ***Взрослые и пациенты пожилого возраста с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19*** Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Применение препарата Зилт® в более высоких дозах (нагрузочная доза 600 мг, затем 150 мг один раз в сутки) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 приводит к усилению антиагрегантного действия клопидогрела (см. раздел «Фармакокинетика»). Однако, в клинических исследованиях, предполагавших изучение клинических исходов, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела у пациентов со сниженным метаболизом вследствие генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19. ***Особые группы пациентов*** *Пациенты пожилого возраста* У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения не выявили. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. *Пациенты с нарушением функции почек*	следует немедленно принять пропущенную дозу препарата **Зилт®**, а затем следующую дозу принимать в обычное время; • если прошло более 12 часов после пропуска приёма очередной дозы, то следует принять следующую дозу в обычное время; при этом, не следует удваивать дозу. ***Взрослые и пациенты пожилого возраста с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19*** Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Применение препарата Зилт® в более высоких дозах (нагрузочная доза 600 мг, затем 150 мг один раз в сутки) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 приводит к усилению антиагрегантного действия клопидогрела (см. раздел ***«Фармакокинетика»***). Однако **в** клинических исследованиях **по изучению** клинических исходов не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела у пациентов со сниженным метаболизом вследствие генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19. ***Особые группы пациентов*** *Пациенты пожилого возраста*

При повторном применении клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 5-15 мл/мин) степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов была ниже (25 %), чем у здоровых добровольцев. Однако степень удлинения времени кровотечения была сходной с таковой у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Переносимость препарата у всех пациентов была хорошей. *Пациенты с нарушением функции печени* При повторном применении клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение 10 дней у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов была сходной с таковой у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения сопоставимо в обеих группах. *Пациенты различной этнической принадлежности* Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, ассоциирующихся с промежуточным или низким метаболизмом, различается у представителей различных этнических групп (см. подраздел «Фармакогенетика»). Имеются ограниченные данные литературы, позволяющие оценить влияние генотипа	У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения не выявили. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. ***Нарушение функции почек*** **После повторного применения** клопидогрела в дозе 75 мг **в сутки** у пациентов **с тяжёлым нарушением функции почек** (КК 5-15 мл/мин) степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ниже на 25 %, чем у здоровых добровольцев. Однако степень удлинения времени кровотечения была сходной с таковой у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг **в сутки.** Переносимость препарата у всех пациентов была хорошей. ***Нарушение функции печени*** **После применения** клопидогрела в дозе 75 мг **в сутки** в течение 10 дней у пациентов с **тяжёлым нарушением функции печени степень ингибирования** АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов **и средний показатель удлинения времени кровотечения были сопоставимы со здоровыми добровольцами.** ***Этнические особенности***

изофермента CYP2C19 на клинические исходы для пациентов монголоидной расы. *Гендерные эффекты* При сравнении фармакодинамических свойств клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. При сравнении клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических осложнений частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и женщин.	**Распространённость аллелей генов изофермента CYP2C19, ассоциирующихся с промежуточным или сниженным метаболизмом, отличается у представителей различных расовых / этнических групп (см. подраздел *«Фармакогенетика»*). Имеются ограниченные литературные данные, позволяющие оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 на клинические исходы для пациентов монголоидной расы.** *Гендерные эффекты* При сравнении фармакодинамических свойств клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. При сравнении клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических осложнений частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и женщин.
Побочное действие Безопасность клопидогрела была исследована у пациентов, получавших терапию клопидогрелом в течение 1 года	**Побочное действие** Безопасность клопидогрела была исследована у пациентов, получавших терапию клопидогрелом в течение 1 года

или более. Безопасность клопидогрела 75 мг/сут была сопоставимой с таковой при применении ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сут независимо от возраста, пола и расовой принадлежности. Ниже перечислены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях. Кроме того, указаны спонтанные сообщения о нежелательных реакциях.	или более. Безопасность **применения** клопидогрела **в дозе** 75 мг **в сутки** была сопоставимой с таковой при применении ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг **в сутки** независимо от возраста, пола и расовой принадлежности. Ниже перечислены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях. Кроме того, указаны спонтанные сообщения о нежелательных реакциях.
В клинических исследованиях и постмаркетинговом наблюдении клопидогрела наиболее часто сообщалось о развитии кровотечений, главным образом, в течение первого месяца терапии.	В клинических исследованиях и постмаркетинговом наблюдении клопидогрела наиболее часто сообщалось о развитии кровотечений, главным образом, в течение первого месяца терапии.
Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ≥1/10 часто от ≥1/100 до <1/10 нечасто от ≥1/1000 до <1/100 редко от ≥1/10000 до <1/1000 очень редко <1/10000 частота неизвестна не может быть оценена на основе имеющихся данных.	Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ≥1/10 часто от ≥1/100 до <1/10 нечасто от ≥1/1000 до <1/100 редко от ≥1/10000 до <1/1000 очень редко <1/10000 частота неизвестна не может быть оценена на основе имеющихся данных.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко: нейтропения, включая случаи тяжелой нейтропении;	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко: нейтропения, включая случаи

очень редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. раздел «Особые указания»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия. *Нарушения со стороны иммунной системы:* очень редко: сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции; частота неизвестна: перекрестно-реактивная гиперчувствительность на тиенопиридины (например, тиклопидин, прасугрель). *Нарушения психики:* очень редко: спутанность сознания, галлюцинации. *Нарушения со стороны нервной системы:* нечасто: внутричерепное кровоизлияние (было сообщено о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, головокружение и парестезия; очень редко: нарушение вкусового восприятия. *Нарушения со стороны органа зрения:* нечасто: кровоизлияния в глазное яблоко (в конъюнктиву, в ткани и сетчатку глаза). *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* редко: вертиго. *Нарушения со стороны сосудов:* часто: гематома; очень редко: серьезное кровотечение из	тяжёлой нейтропении; очень редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. раздел «Особые указания»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия. *Нарушения со стороны иммунной системы:* очень редко: сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции; частота неизвестна: перекрёстно-реактивная гиперчувствительность на тиенопиридины (например, тиклопидин, прасугрель). *Нарушения психики:* очень редко: спутанность сознания, галлюцинации. *Нарушения со стороны нервной системы:* нечасто: внутричерепное кровоизлияние (было сообщено о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, головокружение и парестезия; очень редко: нарушение вкусового восприятия. *Нарушения со стороны органа зрения:* нечасто: кровоизлияние в глазное яблоко (в конъюнктиву, в ткани и сетчатку глаза). *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* редко: вертиго. *Нарушения со стороны сосудов:* часто: гематома;

операционной раны, васкулит, снижение артериального давления. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто: носовое кровотечение; очень редко: кровотечение из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто: желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боль в животе, диспепсия; нечасто: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, вздутие живота; редко: забрюшинное кровоизлияние; очень редко: желудочно-кишечное и забрюшинное кровоизлияние с летальным исходом, панкреатит, колит (в том числе неспецифический язвенный колит или лимфоцитарный колит), стоматит *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень редко: гепатит, острая печеночная недостаточность, отклонение от нормы показателей функции печени. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* *часто:* подкожные кровоподтеки;	очень редко: серьёзное кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение артериального давления. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто: носовое кровотечение; очень редко: кровотечение из дыхательных путей (кровохарканье, лёгочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто: желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боль в животе, диспепсия; нечасто: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, вздутие живота; редко: забрюшинное кровоизлияние; очень редко: желудочно-кишечное и забрюшинное кровоизлияние с летальным исходом, панкреатит, колит (в том **числе язвенный** колит или лимфоцитарный колит), стоматит. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень редко: гепатит, острая печёночная недостаточность, отклонение от нормы показателей функции печени. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

нечасто: кожная сыпь, кожный зуд, пурпура (подкожные кровоизлияния); очень редко: буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай. частота неизвестна: лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень редко: кровоизлияния в мышцы и суставы (гемартроз), артралгия, артрит, миалгия; *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто: гематурия; очень редко: гломерулонефрит, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто: кровотечение из места пунктирования сосудов; очень редко: лихорадка. *Лабораторные и инструментальные данные:*	**часто:** подкожные кровоподтёки; нечасто: кожная сыпь, кожный зуд, пурпура (подкожные кровоизлияния); очень редко: буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), ангионевротический отёк, эритематозная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай; частота неизвестна: лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень редко: кровоизлияния в мышцы и суставы (гемартроз), артралгия, артрит, миалгия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто: гематурия; очень редко: гломерулонефрит, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто: кровотечение из места пунктирования сосудов; очень редко: лихорадка. *Лабораторные и инструментальные*

часто: удлинение времени кровотечения, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества тромбоцитов.	*данные:* часто: удлинение времени кровотечения, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества тромбоцитов.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Антикоагулянты для приема внутрь (варфарин):* следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и клопидогрела. Применение клопидогрела в дозе 75 мг/сут не изменяет фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или международное нормализованное отношение (МНО) у пациентов, длительно получающих лечение варфарином. Однако одновременное применение с варфарином увеличивает риск развития кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и клопидогрела. *Блокаторы IIb/IIIa рецепторов:* одновременное применение клопидогрела и блокаторов IIb/IIIa-рецепторов требует осторожности у пациентов с повышенным риском кровотечений (при травмах, хирургических вмешательствах или при других патологических состояниях,	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Антикоагулянты для приёма внутрь:*** **одновременный приём клопидогрела и антикоагулянтов для приёма внутрь может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем, применение данной комбинации не рекомендуется.** Применение клопидогрела в дозе 75 мг **в сутки** не изменяет фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или международное нормализованное отношение (МНО) у пациентов, длительно получающих лечение варфарином. Однако одновременное применение с варфарином увеличивает риск развития кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свёртываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и клопидогрела. ***Ингибиторы гликопротеина IIb / IIIa:*** одновременное применение клопидогрела и **ингибиторов гликопротеина IIb / IIIa** требует осторожности у пациентов с

требующих одновременного приема ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa) (см. раздел «Специальные предостережения»). *Ацетилсалициловая кислота:* ацетилсалициловая кислота не влияет на вызванное клопидогрелом подавление агрегации тромбоцитов, индуцированное АДФ, но клопидогрел потенцирует действие ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный прием 500 мг ацетилсалициловой кислоты два раза в сутки в течение одного дня существенно не удлиняет времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой, возможно, и приводит к повышению риска кровотечений. Учитывая это, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме этих препаратов, хотя в клинических исследованиях пациенты принимали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой в течение одного года. *Гепарин*: по данным клинического исследования у здоровых лиц при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина, а также не изменялось	повышенным риском кровотечений (при травмах, хирургических вмешательствах или при других **патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»).** ***Ацетилсалициловая кислота:*** ацетилсалициловая кислота не влияет на вызванное клопидогрелом **ингибирование** агрегации тромбоцитов, индуцированное АДФ, но клопидогрел потенцирует действие ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный приём 500 мг ацетилсалициловой кислоты два раза в сутки в течение одного дня существенно не удлиняет времени кровотечения, вызываемого приёмом клопидогрела. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой, возможно, и приводит к повышению риска кровотечений. Учитывая это, следует соблюдать осторожность при одновременном приёме этих препаратов, хотя в клинических исследованиях пациенты принимали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой в течение одного года. ***Гепарин:*** по данным клинического исследования у здоровых лиц при приёме

антикоагулянтное действие гепарина. Одновременное применение гепарина не оказывало влияния на подавление агрегации тромбоцитов клопидогрелом. Возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и гепарином, приводящее к увеличению риска развития кровотечения. Поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.	клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина, а также не изменялось антикоагулянтное действие гепарина. Одновременное применение гепарина не оказывало влияния на подавление агрегации тромбоцитов клопидогрелом. Возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и гепарином, приводящее к увеличению риска развития кровотечения. Поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.
Тромболитики: безопасность одновременного применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитиков и гепарина оценивалась у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимых кровотечений оказалась сопоставима с таковой частотой при одновременном применении тромболитиков, гепарина с ацетилсалициловой кислотой.	***Тромболитики:*** безопасность одновременного применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитиков и гепарина оценивалась у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимых кровотечений оказалась сопоставима с таковой частотой при одновременном применении тромболитиков, гепарина с ацетилсалициловой кислотой.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): по данным клинического исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые желудочно-кишечные кровотечения. Тем не менее, ввиду отсутствия исследований по взаимодействию с другими НПВП в настоящее время, не известно повышается	***Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):*** по данным клинического исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые желудочно-кишечные кровотечения. Тем не менее, ввиду отсутствия исследований по

ли риск развития желудочно-кишечных кровотечений при применении вместе с другими НПВП. Поэтому одновременную терапию НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, и клопидогрела следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»). *Другие лекарственные препараты:* Клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично под действием изофермента CYP2C19. Поэтому препараты, ингибирующие этот изофермент, могут вызвать снижение концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. Следует избегать одновременного применения клопидогрела с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразолом) (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармакогенетика» и раздел «Особые указания»). При необходимости применения ингибиторов протонной помпы одновременно с клопидогрелом, следует применять ингибитор протонной помпы с минимальным ингибирующим действием на изофермент CYP2C19, например, пантопразол. При изучении фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия	взаимодействию с другими НПВП в настоящее время, не известно повышается ли риск развития желудочно-кишечных кровотечений при применении вместе с другими НПВП. Поэтому одновременную терапию НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, и клопидогрела следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»). ***Ингибиторы изофермента CYP2C19:*** клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично под действием изофермента CYP2C19. Поэтому препараты, ингибирующие этот изофермент, могут вызвать снижение концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. **Следует избегать одновременного применения с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19. К ингибиторам изофермента CYP2C19 относятся: омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.** ***Ингибиторы протонной помпы*** **Применение омепразола в дозе 80 мг один раз в сутки одновременно с**

клопидогрела и других лекарственных препаратов выявлено следующее: • при одновременном применении клопидогрела с атенололом и/или нифедипином, клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не выявлено; • фармакодинамическая активность клопидогрела существенно не изменялась при одновременном применении с фенобарбиталом, циметидином или эстрогенами; • фармакокинетика дигоксина или теофиллина не изменялась; • антацидные средства не влияют на степень всасывания клопидогрела; • фенитоин и толбутамид могут безопасно применяться одновременно с клопидогрелом. Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а так же НПВП, которые метаболизируются под действием изофермента CYP2C9 цитохрома P450. • диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические	**клопидогрелом или с 12-часовым перерывом между приёмом двух препаратов уменьшило значение системной экспозиции (AUC) активного метаболита клопидогрела на 45 % (после приёма нагрузочной дозы клопидогрела) и 40 % (после приёма поддерживающей дозы клопидогрела). Уменьшение AUC активного метаболита клопидогрела связано со снижением степени ингибирования агрегации тромбоцитов (39 % - после приёма нагрузочной дозы клопидогрела и 21 % - после приёма поддерживающей дозы клопидогрела). Предполагается аналогичное взаимодействие клопидогрела с эзомепразолом.** **В наблюдательных и клинических исследованиях зарегистрированы противоречивые данные о клинических проявлениях со стороны сердечно-сосудистой системы относительно данного фармакокинетического / фармакодинамического взаимодействия. Следует избегать одновременного применения с омепразолом или эзомепразолом.** **К ингибиторам протонной помпы с минимальным ингибирующим действием на изофермент CYP2C19 относятся: пантопразол и лансопразол.**

средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и ингибиторы гликопротеина GPIIb/IIIa: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.	**При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг один раз в сутки наблюдалось снижение концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови на 20 % (после приёма нагрузочной дозы клопидогрела) и на 14 % (после приёма поддерживающей дозы клопидогрела). Это сопровождалось уменьшением степени ингибирования агрегации тромбоцитов, в среднем, на 15 % и 11 %, соответственно. Поэтому одновременное применение клопидогрела с пантопразолом возможно.** ***Другие лекарственные препараты*** При изучении фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия клопидогрела и других лекарственных препаратов выявлено следующее: • при одновременном применении клопидогрела с атенололом и / или нифедипином, клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не выявлено; • фармакодинамическая активность клопидогрела существенно не изменялась при одновременном применении с фенобарбиталом, циметидином или эстрогенами; • фармакокинетика дигоксина или теофиллина не изменялась;

	• антацидные средства не влияют на степень всасывания клопидогрела; • фенитоин и толбутамид могут безопасно применяться одновременно с клопидогрелом. Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а так же НПВП, которые метаболизируются под действием изофермента **CYP2C9;** • диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в **т. ч.** инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная **терапия: в** клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.
Форма выпуска Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер).	**Форма выпуска** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) **из**

По 2, 4, 8 или 12 контурных упаковок (блистеров) по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. По 3 или 9 контурных упаковок (блистеров) по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.	**комбинированного материала OPA/AL/PVC (полиамид/ фольга алюминиевая /поливинилхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.** По 2, 4, 8 или 12 контурных упаковок (блистеров) по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. По 3 или 9 контурных упаковок (блистеров) по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Представитель фирмы Тамкович

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, Г. ИСТРА, ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "КРКА-РУС" ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ 2

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 5
НЦЭСМП