МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

КЛОПИРЕЛ

Регистрационный номер:

Торговое название: Клопирел

Международное непатентованное или группировочное наименование: Клопидогрел

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: клопидогрела гидросульфат – 97,875 мг,

в пересчете на клопидогрел – 75,000 мг;

вспомогательные вещества (ядро): крахмал кукурузный 30,000 мг, лактозы моногидрат 27,095 мг, целлюлоза микрокристаллическая 77,125 мг, метилпарагидроксибензоат натрия 0,425 мг, тальк 3,600 мг, магния стеарат 7,000 мг, макрогол 6000 7,000 мг, кремния диоксид коллоидный 2,000 мг.

вспомогательные вещества (оболочка): этилцеллюлоза 0,270 мг, касторовое масло 0,600 мг, гипромеллоза 4,500 мг, макрогол 6000 0,600 мг, титана диоксид 0,600 мг, краситель оксид железа красный 0,750 мг, тальк 0,360 мг, краситель оксид железа желтый 0,200 мг.

Описание

Круглые гладкие двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от оранжевого до розовато-оранжевого цвета.

На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание 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

ЛП - 97390

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 изоферментов системы Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004475 - 280917
СОГЛАСОВАНО

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.
Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности, при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.
Клиническое исследование ACTIVE-A показало, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (по сравнению с приемом только одной ацетилсалициловой кислоты) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне центральной нервной системы (ЦНС) или сосудистой смерти, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта.
Эффективность приема клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой выявлялась рано и сохранялась до 5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, было в основном за счет большего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, прием клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

Фармакокинетика

Всасывание

При однократном и повторном приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается. Средние значения максимальной концентрации (C_{max}) 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 препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела в мочу 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 до концентрации 100 мг/мл.

Метаболизм

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый осуществляемый с помощью эстераз, приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов), а второй путь осуществляется с помощью изоферментов цитохрома Р450. Первоначально 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 активный метаболит образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в *in vitro* исследованиях, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, агрегацию тромбоцитов.

Максимальная концентрация активного метаболита клопидогрела (C_{max}) после однократного приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает таковую после 4-х дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. C_{max} достигается в течение приблизительно 30-60 мин.

Выведение

В течение 120 ч после приёма внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50 % радиоактивности выделяется через почки с мочой и приблизительно 46 % радиоактивности выводится через кишечник с каловыми массами. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг период полувыведения (T1/2) клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела (T1/2)

№ 97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

его основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются, как активный метаболит, так и промежуточный метаболит - 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, при исследовании агрегации тромбоцитов ex vivo, варьируют 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 европеоидной (85 %) и монголоидной расы (99 %). Другие аллели, с которыми связывается отсутствие или снижение 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. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2 %, у лиц негроидной расы 4 % и у китайцев 14 %. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19.

По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) в которое входили лица с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ), индуцированной АДФ, у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 63-71 % по сравнению с лицами с высокой активностью изофермента CYP2C19. При использовании схемы лечения 300 мг нагрузочная доза/75 мг поддерживающая доза (300 мг/75 мг) у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 антитромбоцитарное действие снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24 % (через 24 ч) и 37 % (на 5 день лечения) по сравнению с ИАТ, составляющими 39 % (через 24 ч) и 58 % (на 5 день лечения) у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37 % (через 24 ч) и 60 % (на 5 день лечения) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали схему лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме

97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-080322
СОГЛАСОВАНО

этого, ИАТ составляло 32 % (через 24 ч) и 61% (на 5 день лечения), что было больше такового у лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19, получавших схему лечения 300 мг/75 мг, и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19-метаболизма, получавших схему лечения 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен.

Аналогично результатам данного исследования мета-анализ шести исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19, у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 28 %, а у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 - на 72 %, в то время как ИАТ было снижено с различиями в ИАТ, составляющими 5,9 % и 21,4 %, соответственно.

Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных, рандомизированных, контролируемых исследованиях. Однако на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов.

Результаты генотипирования имеются в следующих клинических исследованиях: CURE, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, TRITON-TIMI 38 и ACTIVE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях.

В исследовании TRITON-TIMI 38 и 3-х когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с промежуточной или низкой активностью изофермента CYP2C19 имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с таковыми у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19.

В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon), увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (при их сравнении с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2C19).

В исследовании CURE, CLARITY, ACTIVE-A и одном из когортных исследований (Trenk), не наблюдалось увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнении в зависимости от интенсивности CYP2C19-метаболизма.

Отдельные группы пациентов

97390

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих группах пациентов не изучалась.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 5 мл/мин до 15 мл/мин) ингибирование АДФ- индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 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.

Пациенты с нарушением функции печени

После ежедневного в течение 10 дней приёма клопидогрела в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Расовая принадлежность

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточную и низкую активность этого изофермента, отличается у представителей различных расовых групп. Имеются ограниченные литературные данные об их распространенности у представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить у них значения генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.

Показания к применению

Предотвращение атеротромботических осложнений:

- у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с 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 было проведено стентирование при чрескожном

97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
ИИ 004475 - 280917
СОГЛАСОВАНО

коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);

- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

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

- у пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью

Клопидогрел следует принимать с осторожностью:

- При умеренной печеночной недостаточности (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения).
- При хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина 60-30 мл/мин) (ограниченный клинический опыт применения).
- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в частности желудочно-кишечных или внутриглазных), и особенно при одновременном применении лекарственных средств, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (таких как ацетилсалициловая кислота (АСК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)).
- У пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: из-за

97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также у пациентов, получающих лечение АСК, гепарином, варфарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, НПВП, в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а также другими лекарственными средствами, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», Особые указания»).

- При одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- При генетически обусловленном снижении 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 более частое возникновение сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальной функцией изофермента CYP2C19 (см разделы «Фармакокинетика», «Фармакогенетика», «Способ применения и дозы»).
- При указаниях анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций, см. раздел «Особые указания»).
- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при сочетании с АСК, см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования на животных не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Так как не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека, и вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо.

Период грудного вскармливания

В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты

97390

экскретируются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека - неизвестно. Так как многие лекарственные средства могут экскретироваться в грудное молоко и оказывать неблагоприятное воздействие на грудного ребенка, то лечащий врач, исходя из важности приема препарата Клопирел для матери, должен рекомендовать ей или прекратить прием препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

Способ применения и дозы

Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Предотвращение атеротромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий.

Препарат следует принимать по 75 мг 1 раз в сутки. У пациентов с инфарктом миокарда лечение можно начинать с первого дня по 35-й день инфаркта миокарда, у пациентов с ишемическим инсультом – в сроки от 7 дней до 6 месяцев после ишемического инсульта.

Предотвращение атеротромботических осложнений при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)

Терапию следует начать с однократного приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг, затем принимать клопидогрел по 75 мг 1 раз в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (75-325 мг в сутки). Рекомендуемая при этом показании доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг в сутки, т.к. применение более высоких доз связано с увеличением риска кровотечений. Оптимальная продолжительность лечения при этом показании официально не определена. Результаты клинических исследований подтверждают целесообразность приема препарата до 12 месяцев после развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, максимальный благоприятный эффект наблюдался к третьему месяцу лечения.

Предотвращение атеротромботических осложнений при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST).

Клопидогрел следует принять однократно в нагрузочной дозе 300 мг в сочетании с тромболитиками или без тромболитиков, затем принимать по 75 мг в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом следует начинать без приема нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 недель. Эффективность комбинированного применения клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты свыше 4 недель при данном показании не изучалась.

97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий.

Клопидогрел следует принимать 1 раз в сутки в дозе 75 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–100 мг в сутки.

Пропуск приема очередной дозы

1. Если прошло менее 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем следующие дозы принимать в обычное время.

2. Если прошло более 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу).

Особые группы пациентов

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19.

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг — нагрузочная доза, затем — 150 мг 1 раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. раздел «Фармакокинетика»). Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов со сниженным метаболизмом препарата вследствие генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

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. Для лиц пожилого возраста коррекции дозы клопидогрела не требуется.

Дети.

Отсутствует опыт применения препарата у детей.

Пациенты с нарушением функции почек.

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг в сутки у пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было на 25% ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения не отличалось от такового у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг в сутки. Кроме этого, у всех пациентов была хорошая переносимость препарата.

97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

Пациенты с нарушением функции печени.

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

Пациенты различной этнической принадлежности.

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита, различается у представителей различных этнических групп (см. раздел «Фармакогенетика»). Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события.

Пациенты женского и мужского пола.

В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. В контролируемом клиническом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических осложнений), частота клинических исходов, побочных эффектов и отклонений клинико-лабораторных показателей от нормы была одинаковой у мужчин и женщин.

Побочное действие

Данные, полученные в клинических исследованиях

Безопасность клопидогрела была изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе более чем у 12000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг/сутки, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A.

Кровотечения и кровоизлияния

Сравнение монотерапии клопидогрелом и АСК

В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9,3 %. Частота тяжёлых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой: 1,4% и 1,6%, соответственно.

97390

В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла (2,0 % и 2,7 %, соответственно), в том числе частота желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, составляла (0,7% и 1,1%, соответственно).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела по сравнению с приемом АСК была выше (7,3 % против 6,5 %, соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,6 % или 0,4 %, соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки, носовое кровотечение. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом, конъюнктивальных). Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,4 % или 0,5 %, соответственно).

Сравнение комбинированной терапии клопидогрел + АСК и плацебо + АСК

В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, наблюдалось увеличение частоты развития больших кровотечений (3,7 % против 2,7%), и малых кровотечений (5,1 % против 2,4 %). В основном, источниками больших кровотечений являлись желудочно-кишечный тракт и места пункции артерий.

Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, достоверно не различалась (2,2 % и 1,8 %, соответственно), частота развития фатальных кровотечений была одинаковой (0,2 % при обоих видах терапии).

Частота возникновения не угрожающих жизни больших кровотечений была достоверно выше у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК (1,6 % и 1 %, соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0,1 % при обоих видах терапии).

Частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел + АСК зависела от дозы АСК (< 100 мг: 2,6%; 100-200 мг: 3,5 %; > 200 мг: 4,9 %), как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо + АСК (<100 мг: 2,0%; 100-200 мг: 2,3%; > 200 мг: 4,0 %).

У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства (4,4 % в группе клопидогрел + АСК и 5,3 % в группе плацебо + АСК). У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6% (в группе клопидогрел +

97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

АСК) и 6,3 % (в группе плацебо + АСК).

В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых, как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением гемоглобина > 5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел + АСК и плацебо + АСК) была сопоставимой в обеих группах лечения (1,3 % против 1,1 % в группе клопидогрел + АСК и группе плацебо + АСК, соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.

Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при лечении клопидогрел + АСК и плацебо + АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.

В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0,6% в группе клопидогрел + АСК и 0,5 % в группе плацебо + АСК).

В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел + АСК была выше, чем в группе плацебо + АСК (6,7 % против 4,3 %, соответственно). Большие кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3 % против 3,5 %), главным образом, из желудочно-кишечного тракта (3,5 % против 1,8 %). В группе клопидогрел + АСК внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо + АСК (1,4 % против 0,8 %, соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1,1 % против 0,7%) и геморрагического инсульта (0,8 % против 0,6 %).

Нарушения со стороны крови

В исследовании CAPRIE, тяжёлая нейтропения ($<0,45 \cdot 10^9$/л) наблюдалась у 4 пациентов (0,04 %), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02 %), принимавших АСК.

У двух из 9599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приёме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении.

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.

97390

Частота возникновения тяжёлой тромбоцитопении (< $80 \cdot 10^9$/л) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел и 0,1 % у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов ≤ $30 \cdot 10^9$/л.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475- 280917
СОГЛАСОВАНО

В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.

Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE- A.

Частота нежелательных реакций, которые наблюдались во время проведения вышеуказанных клинических исследований представлена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и <1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; частота неизвестна - определить частоту возникновения нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, головокружение, парестезия.

Редко: вертиго.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диспепсия, абдоминальные боли, диарея.

Нечасто: тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: сыпь, зуд.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови; лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия.

Постмаркетинговый опыт применения препарата

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечений и забрюшинных кровоизлияний); агранулоцитоза, гранулоцитопении, апластической анемии/панцитопении, тромботической

97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), приобретенной гемофилии А.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрёстные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения психики

Частота неизвестна: спутанность сознания, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: нарушения вкусового восприятия.

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна: васкулит, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частота неизвестна: колит (в том числе язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: макулезно-папулёзная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллёзный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна: артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: гломерулонефрит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

Частота неизвестна: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частота неизвестна: лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.

Передозировка

Передозировка клопидогрелом может привести к удлинению времени кровотечения и последующим геморрагическим осложнениям. При обнаружении кровотечения должно быть применено соответствующее лечение.

Не обнаружено антидотов клопидогрела.

Если необходима быстрая коррекция удлинённого времени кровотечения, рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Варфарин. Клопидогрел не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения Международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, длительно принимающих варфарин. Одновременный прием варфарина и других пероральных антикоагулянтов с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз, поэтому применение данной комбинации не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Назначение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, совместно с клопидогрелом повышает риск развития кровотечений и требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений (см. раздел «Особые указания»).

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

97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

Гепарин. По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантный эффект клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому при одновременном применении этих препаратов следует соблюдать осторожность.

Тромболитические препараты. Безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична наблюдаемой в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При одновременном применении клопидогрела с НПВП может повышаться риск кровотечений. В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытую потерю крови через ЖКТ. В связи с отсутствием исследований взаимодействия клопидогрела с другими НПВП, в настоящее время неизвестно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому назначение НПВП, в т.ч. ингибиторов циклооксигеназы-2, в сочетании с клопидогрелом следует проводить с осторожностью (см. «Особые указания»).

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

Ингибиторы CYP2C19. Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи CYP2C19, использование препаратов, ингибирующих эту систему, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Клиническое значение этого взаимодействия остается неизвестным, однако в качестве меры предосторожности рекомендуется избегать одновременного приема клопидогрела с препаратами, ингибирующими CYP2C19 (омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, хлорамфеникол).

Ингибиторы протонной помпы. Омепразол в дозе 80 мг одни раз в сутки, принимаемый одновременно с клопидогрелом или с интервалом в 12 часов после приема клопидогрела

97390

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

уменьшает воздействие активного метаболита на 45% после приема нагрузочной дозы и на 40% после приема поддерживающей дозы. Это снижение приводит к уменьшению ингибирования агрегации тромбоцитов соответственно на 39% и 21%. Предполагается, что эзомепразол оказывает аналогичное влияние на активность клрпидогрела. В обсервационных и контролируемых клинических исследованиях были получены противоречивые данные в отношении клинической значимости такого взаимодействия (оцениваемой по риску возникновения больших сердечно-сосудистых осложнений). В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять клопидогрел совместно с омепразолом и эзомепразолом.

Если возникает необходимость назначить ингибиторы протонной помпы одновременно с клопидогрелом, следует применять препарат с наименьшим ингибированием CYP2C19 (пантопразол или ланзопразол). При одновременном применении с пантопразолом в дозе 80 мг 1 раз в сутки концентрация активного метаболита клопидогрела в плазме крови уменьшается на 20% после приема нагрузочной дозы и на 14% после приема поддерживающей дозы клопидогрела. При этом ингибирование агрегации тромбоцитов уменьшается соответственно на 15% и 11%.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8. Было показано, что клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных препаратов, преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций.

Прочие препараты. Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий.

При применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами одновременно не наблюдалось клинически значимого фармакодинамического взаимодействия.

Одновременное применение фенобарбитала 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 абсорбцию клопидогрела.

97390

Согласно результатам исследования CAPRIE, фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом, несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP 2C9.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

В клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий клопидогрела с ингибиторами АПФ, мочегонными, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, гиполипидемическими средствмиа, коронарные вазодилататоры, сахароснижающими препаратами (включая инсулин), противоэпилептическими средствами, препаратами заместительной гормональной терапии.

Особые указания

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель терапии и/или после инвазивных вмешательств на коронарных артериях или хирургических операций, необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков кровотечения, в том числе скрытого.

В случае появления симптомов, подозрительных на развитие кровотечения, следует срочно выполнить клинический анализ крови, оценить показатели системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); и провести другие необходимые диагностические исследования.

Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных), обусловленный травмами, хирургическими вмешательствами и другими патологическими состояниями, а также у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе ингибиторы циклооксигеназы-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), поэтому, за исключением особых клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке или стентирование коронарных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий) совместное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется.

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство, и нет необходимости в постоянной антитромбоцитарной терапии, то прием клопидогрела следует прекратить за 7

97390

дней до операции.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при применении клопидогрела (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или без неё) остановка кровотечения может потребовать большего времени. В случае возникновения необычного (по локализации и/или продолжительности) кровотечения пациент должен сообщить об этом лечащему врачу. Пациенты должны также информировать врача о приеме клопидогрела, если им предстоят любые оперативные вмешательства (включая стоматологические манипуляции) и перед началом приема любого нового лекарственного препарата.

Следует уточнять наличие в анамнезе у пациентов гиперчувствительности к другим производным тиенопиридина (тиклопидин, прасугрел), т.к. описаны случаи перекрестных аллергических реакций между тиенопиридинами. Тиенопиридины могут вызывать умеренные или тяжелые аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (тромбоцитопения, нейтропения). Пациенты, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к другим тиенопиридинам, требуют тщательного наблюдения в течение всего периода терапии для выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелу.

В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза.

Сообщается о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающимся или не сопровождающимся развитием кровотечения, следует заподозрить возможность развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом должны лечиться у специалистов по этому заболеванию. Прием клопидогрела необходимо прекратить.

В очень редких случаях после приема клопидогрела (иногда даже кратковременного) развивалась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Это состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими признаками, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП – потенциально смертельное состояние, требующее немедленного лечения, включая применение плазмафереза.

Прием клопидогрела нельзя рекомендовать в остром периоде (менее 7 дней) ишемического инсульта из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности его применения.

При тяжелых нарушениях функции печени прием клопидогрела противопоказан в связи с высоким риском развития геморрагического диатеза. Опыт применения препарата у пациентов с умеренным нарушением функции печени ограничен, поэтому этим пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью.

97390

Препарат Клопирел содержит лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (см. раздел «Противопоказания»).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004475 - 280917
СОГЛАСОВАНО

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Клопидогрел в редких случаях может вызывать побочные эффекты со стороны нервной системы (головная боль, головокружение, системное головокружение, спутанность сознания, галлюцинации), которые потенциально могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и на занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Тем не менее, в большинстве случаев препарат Клопирел не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг.

По 10 таблеток в блистер из ламинированной пленки (полиамид/алюминий/ПВХ) /алюминиевой фольги.

По 1 или 10 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Фасовщик/Упаковщик/Выпускающий контроль качества

«Белко Фарма»

515, М. И. Э., Бахадургарх Харьяна, Индия.

или

«Скан Биотек Лимитед»

Хасра № 1027/28/30/37, Промышленная Зона Селакви, Сентрал Хоуп Таун, Дехрадун (Уттараханд), Индия.

или

Производитель/Фасовщик

97390

«Белко Фарма»

515, М. И. Э., Бахадургарх Харьяна, Индия.

или

«Скан Биотек Лимитед»

Хасра № 1027/28/30/37, Промышленная Зона Селакви, Сентрал Хоуп Таун, Дехрадун (Уттараханд), Индия.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004475-280917
СОГЛАСОВАНО

Упаковщик/Выпускающий контроль качества

ООО «РОЗЛЕКС ФАРМ», Россия

171261, Тверская обл., Конаковский район, пгт. Редкино, ул. Заводская, д. 1

Владелец регистрационного удостоверения:

«Роутек Лимитед», Великобритания

Претензии потребителей принимаются по адресу представительства компании «РОУТЕК ЛИМИТЕД»:

119526, г. Москва, просп. Вернадского, д. 93, корп. 1, кв. 265

Тел.: +7-495-374-62-84.

Представитель фирмы А. Шривастава

ROUTECH LIMITED CO. No. 04720700

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 6

97390