МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Зилт®

Zyllt®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-001220-041013
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Зилт®

Международное непатентованное наименование: клопидогрел

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

на одну таблетку:

Ядро

Активное вещество:

Клопидогрела гидросульфат 97,875 мг,

в пересчете на клопидогрел 75,000 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, безводная 108,125 мг, целлюлоза микрокристаллическая 30,00 мг, крахмал прежелатинизированный 12,00 мг, макрогол 6000 8,00 мг, касторовое масло, гидрогенизированноет 4,00 мг;

Оболочка

гипромеллоза 6ср 5,60 мг, титана диоксид (Е171) 1,46 мг, тальк 0,50 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) 0,04 мг, пропиленгликоль 0,40 мг.

Описание

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

*Вид на поперечном разрезе: белая или почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC04

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.

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.

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 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.

Клопидогрел позволяет предупредить развитие атеротромботических осложнений у пациентов с атеросклеросклеротическим поражением сосудов любой локализации, особенно с поражением церебральных, коронарных или периферических артерий.

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного и повторного приема внутрь в дозе 75 мг/сут 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 %.

Распределение

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.

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.

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} достигается примерно через 30-60 минут после приема препарата.

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.

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.

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 (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 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.

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).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любым вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Дети до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью:

- Умеренные нарушения функции печени с предрасположенностью к кровотечению (ограниченный опыт применения).
- Нарушение функции почек (ограниченный опыт применения).
- Патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. травма, хирургические вмешательства (см. раздел «Особые указания»)).
- Заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных).
- Одновременное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая ингибиторы циклооксигеназы – 2 (ЦОГ-2).
- Одновременное применение варфарина, гепарина или ингибиторов гликопротеина

IIb/IIIa.

- Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 (при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие; поэтому при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах при остром коронарном синдроме или чрескожном вмешательстве на коронарных артериях частота сердечно-сосудистых осложнений может быть выше, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19).
- Гиперчувствительность к другим тиенопиридинам (например, тиклопидин, прасугрель) (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Поскольку клинические данные о применении клопидогрела во время беременности отсутствуют, препарат не рекомендуется применять при беременности. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на беременность, развитие эмбриона/плода, течение родов или постнатальное развитие.

В исследованиях на животных было доказано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Поэтому, при необходимости терапии клопидогрелом рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, один раз в сутки.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт или диагностированная окклюзионная болезнь периферический артерий.

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)

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.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

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.

Если пациент пропустил прием очередной дозы:

- 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 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

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 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 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.

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.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия;

редко: нейтропения, включая случаи тяжелой нейтропении;

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 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;

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: удлинение времени кровотечения, уменьшение количества нейтрофилов,

уменьшение количества тромбоцитов.

Передозировка

Симптомы: передозировка клопидогрела может привести к удлинению времени кровотечения и развитию геморрагических осложнений. При наличии кровотечений необходима адекватная терапия.

Лечение: при появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Если необходима быстрая коррекция удлиненного времени кровотечения, рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы. Антидот клопидогрела не установлен.

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, 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 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.

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 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 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 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.

Особые указания

Во время лечения клопидогрелом, особенно в первые недели и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургических вмешательств, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами, чтобы исключить признаки кровотечения (в том числе скрытого). Учитывая риск развития кровотечений и гематологических нежелательных явлений (см. раздел «Побочное действие»), при появлении клинических симптомов возможного кровотечения во время лечения, необходимо немедленно выполнить клинический анализ крови с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), показателей функции тромбоцитов, с подсчетом количества тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения, поэтому его необходимо применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском развития кровотечений, связанным с травмой, хирургическим вмешательством и другими патологическими состояниями или заболеваниями, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных), и пациентов, получающих

ацетилсалициловую кислоту, НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, гепарин и ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Одновременное применение клопидогрела с варфарином может увеличить риск развития кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и клопидогрела.

Если пациенту проводится плановое хирургическое вмешательство, а антитромбоцитарный эффект нежелателен, то клопидогрел следует отменить за 5-7 дней до операции.

Пациента следует информировать о том, что при приеме клопидогрела (в виде монотерапии или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени. Пациенты должны сообщить лечащему врачу о каждом случае необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения. Необходимо также информировать врача о приеме клопидогрела, если пациенту предстоит оперативное вмешательство (включая стоматологическое) или перед началом приема нового лекарственного препарата.

Очень редко на фоне применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, ассоциированной с неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура - потенциально угрожающее жизни состояние, требующее немедленного лечения, включая плазмаферез.

В период лечения необходимо контролировать функцию печени. При тяжелом нарушении функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза. Прием клопидогрела не рекомендуется пациентам с острым ишемическим инсультом давностью менее 7 дней (отсутствуют данные по применению в таком состоянии).

Перекрестно-реактивная гиперчувствительность

Пациенты должны быть обследованы на выявление гиперчувствительности к другим тиенопиридинам (например, тиклопидин, прасугрель), так как известно о перекрестно-реактивной гиперчувствительности между тиенопиридинами (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты с гиперчувствительностью к другим тиенопиридинам в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелу во время терапии.

Специальная информация по вспомогательным веществам: препарат Зилт® не следует принимать пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, т.к. содержит лактозу. Препарат Зилт® содержит

касторовое масло гидрогенизированное, которое может вызвать у пациентов расстройство желудка и диарею.

Влияние на управление транспортными средствами или занятия другими потенциально опасными видами деятельности

Препарат Зилт® не оказывает существенного влияния на способность управления автотранспортом или занятия другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер).

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.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

1. АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения
2. ООО «КРКА-РУС»,

143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д.50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

в сотрудничестве с АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Владелец РУ

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д.50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место» в РФ / Организация, принимающая претензии потребителей:

123022, Российская Федерация, г.Москва, ул.2-я Звенигородская, д.13, стр.41

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы Т.В. Тамкович