МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-001229-220317
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 № 2

Дата внесения Изменения «____» 220317 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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,	**Состав** **на одну таблетку** *Ядро* *Активное вещество:* Клопидогрела гидросульфат 97,875 мг, в пересчете на клопидогрел 75,000 мг *Вспомогательные вещества:* **лактоза, безводная, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, макрогол 6000, касторовое масло, гидрогенизированное**

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.	*Оболочка* **Гипромеллоза 6ср, титана диоксид (Е 171), краситель железа оксид красный (Е 172), пропиленгликоль, тальк**
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.	**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.
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	**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 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 в сутки, в среднем, составляла от 40 % до 60 %. После прекращения приёма клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к	(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 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 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.	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 **атеросклеротическим** поражением сосудов любой локализации, особенно с поражением церебральных, коронарных или периферических артерий.
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Всасывание	*Всасывание*
После однократного и повторного приёма внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.	После однократного и повторного приёма внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.
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 %.	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 человека в условиях *in vitro* (98 % и 94 %, соответственно). Данная связь ненасыщаемая в широком диапазоне концентраций.	Клопидогрел и его основной циркулирующий в плазме крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови человека в условиях *in vitro* (98 % и 94 %, соответственно). Данная связь ненасыщаемая в широком диапазоне концентраций.
Метаболизм	*Метаболизм*

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 P450. Вначале клопидогрел превращается до промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиолового производного клопидогрела. Активный тиоловый метаболит клопидогрела, выделенный в условиях *in vitro*, быстро и необратимо взаимодействует с рецепторами тромбоцитов, блокируя их агрегацию. C_{max} активного метаболита в плазме крови после приёма 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} в плазме крови достигается примерно через 30-60 минут после приёма препарата. *Выведение* После приёма внутрь ^{14}C-меченного	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 **системы** цитохрома P450. Вначале клопидогрел превращается до промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиолового производного клопидогрела. **Активный метаболит образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4.** Активный тиоловый метаболит клопидогрела, выделенный в условиях *in vitro*, быстро и необратимо взаимодействует с рецепторами тромбоцитов, блокируя их агрегацию. C_{max} активного метаболита в плазме крови после приёма нагрузочной дозы (300 мг) клопидогрела в два раза превышает C_{max} после 4-х дневного применения клопидогрела в поддерживающей дозе

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*** 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 изофермента CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному 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	(75 мг/сут). C_{max} в плазме крови достигается примерно через 30-60 минут после приёма препарата. *Выведение* После приёма внутрь ^{14}C-**меченого** 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*** 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 изофермента CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели

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 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	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 ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной

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.	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***

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	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

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.	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.
Побочное действие Безопасность клопидогрела была исследована у пациентов, получавших терапию клопидогрелом в течение 1 года 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.	**Побочное действие** Безопасность клопидогрела была исследована у пациентов, получавших терапию клопидогрелом в течение 1 года 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):	Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):
очень часто ≥1/10	очень часто ≥ 1/10
часто от ≥1/100 до <1/10	часто от ≥ 1/100 до < 1/10
нечасто от ≥1/1000 до <1/100	нечасто от ≥ 1/1000 до < 1/100
редко от ≥1/10000 до <1/1000	редко от ≥ 1/10000 до < 1/1000
очень редко <1/10000	очень редко < 1/10000
частота неизвестна не может быть оценена на основе имеющихся данных.	частота неизвестна не может быть оценена на основе имеющихся данных.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*
нечасто: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия;	нечасто: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия;
редко: нейтропения, включая случаи тяжёлой нейтропении;	редко: нейтропения, включая случаи тяжёлой нейтропении;
очень редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. раздел «Особые указания»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.	очень редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. раздел «Особые указания»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия, **приобретенная гемофилия А.**
Нарушения со стороны иммунной системы:	*Нарушения со стороны иммунной системы:*
очень редко: сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции;	очень редко: сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции;
частота неизвестна: перекрёстно-реактивная	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; очень редко: 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.	гиперчувствительность на тиенопиридины (например, тиклопидин, прасугрел). *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; очень редко: **серьезное кровотечение**, 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,

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:* 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	интерстициальный пневмонит, **эозинофильная пневмония.** *Нарушения со стороны* ***пищеварительной системы****:* 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:* часто: подкожные кровоподтёки; нечасто: кожная сыпь, кожный зуд, пурпура (подкожные кровоизлияния); очень редко: буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, **острый генерализованный экзантематозный пустулез**, ангионевротический отёк,

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.	эритематозная **или эксфолиативная** 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. ***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:*** **редко: гинекомастия.** *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.

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 повышенным риском кровотечений (при травмах, хирургических вмешательствах или при других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»).	**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 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 клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина, а также не изменялось антикоагулянтное действие гепарина. Одновременное применение гепарина не оказывало влияния на подавление	*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. Между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, **которое** 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 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.	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 ли риск развития желудочно-кишечных кровотечений при применении вместе с другими НПВП. Поэтому одновременную	*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»).	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.	***Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):*** **оказывают влияние на активацию тромбоцитов и повышают риск развития кровотечения, поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении СИОЗС и клопидогрела.** *Ингибиторы изофермента CYP2C19:* клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично под действием изофермента CYP2C19. Поэтому препараты, ингибирующие этот изофермент, могут вызывать 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, **карбамазепин, эфавиренз**.
Ингибиторы протонной помпы Применение омепразола в дозе 80 мг один раз в сутки одновременно с клопидогрелом или с 12-часовым перерывом между приёмом двух препаратов уменьшило значение системной экспозиции (AUC) активного метаболита клопидогрела на 45 % (после приёма нагрузочной дозы	*Ингибиторы протонной помпы*

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. 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 %	Применение омепразола в дозе 80 мг один раз в сутки одновременно с клопидогрелом или с 12-часовым перерывом между приёмом двух препаратов уменьшало 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

(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 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	пантопразол и лансопразол. 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. **Доказательства влияния других лекарственных средств, снижающих кислотность желудка, таких как блокаторы H_2-рецепторов или антациды, на антиагрегантное действие клопидогрела отсутствуют.** *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

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.	клопидогрела существенно не изменялась при одновременном применении с фенобарбиталом 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 **также** НПВП, которые метаболизируются под действием изофермента CYP2C9; • **лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8: было показано, что клопидогрел увеличивает системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что увеличение экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела.**

	Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных средств, преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с участием изофермента CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел) в связи с риском увеличения их концентраций в плазме крови. • диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т. ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия **и ингибиторы гликопротеина IIb / 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	**Особые указания** Во время лечения клопидогрелом, особенно в первые недели и / или после инвазивных кардиологических процедур / хирургических вмешательств, необходимо

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.	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.	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, ингибиторы гликопротеина IIb / IIIa,
Одновременное применение клопидогрела с	**СИОЗС или другие лекарственные**

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.	**средства, применение которых связано с риском развития кровотечения, таких как пентоксифиллин.** Одновременное применение клопидогрела с варфарином может увеличить риск развития кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными **средствами**»). 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

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	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). **Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при применении клопидогрела. При подтвержденном изолированном удлинении АЧТВ с кровотечением или без него следует рассмотреть возможность развития приобретенной**

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.	**гемофилии. Наблюдение и лечение пациентов с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны проводить врачи-специалисты, терапию клопидогрелом следует прекратить.** **У пациентов с замедленным метаболизмом по изоферменту CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие. Имеются тесты для определения генотипа пациента в отношении изофермента CYP2C19.** **Так как клопидогрел метаболизируется до активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, применение лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, может привести к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременное применение клопидогрела и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19.** **Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных средств,**

	являющихся субстратами изофермента CYP2C8. **Следует собирать анамнез у пациентов на предмет имевшихся ранее реакциях гиперчувствительности к тиенопиридинам (таким как клопидогрел, тиклопидин, прасугрел), так как сообщалось о наличии перекрестной реактивности между тиенопиридинами. Тиенопиридины могут вызывать аллергические реакции от легкой до тяжелой степени, такие как сыпь, ангионевротический отек, или гематологические перекрестные реакции, такие как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические реакции и / или гематологические реакции на препарат из группы тиенопиридинов, могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на любой другой препарат из группы тиенопиридинов. У таких пациентов рекомендуется контроль на предмет появления симптомов гиперчувствительности.** *Специальная информация по вспомогательным веществам* **П**репарат 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 вызывать 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.
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	**Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место» в РФ / Организация, принимающая претензии потребителей:** **125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1** Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы И. К. Моногова