Зилт



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, слегка двояковыпуклые; вид на поперечном разрезе - белая или почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой розового цвета.

	1 таб.
клопидогрела гидросульфат	97.875 мг,
что соответствует содержанию клопидогрела	75 мг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная - 108.125 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 30 мг, крахмал прежелатинизированный - 12 мг, макрогол 6000 - 8 мг, масло касторовое гидрогенизированное - 4 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 6ср - 5.6 мг, титана диоксид (E171) - 1.46 мг, тальк - 0.5 мг, краситель железа оксид красный (E172) - 0.04 мг, пропиленгликоль - 0.4 мг.

7 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (12) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антиагрегант. Клопидогрел - пролекарство, селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (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/сут с 1-го 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 C_{ss}). В равновесном состоянии степень ингибирования агрегации тромбоцитов при применении клопидогрела в дозе 75 мг/сут, в среднем, составляла от 40 до 60%. После прекращения применения 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 атеросклеротическим 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 C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови (2.2-2.5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин. По данным изучения экскреции почками метаболитов клопидогрела степень всасывания составляет примерно 50%.

Распределение

Клопидогрел и основной циркулирующий метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови в условиях in vitro (98% и 94% соответственно). Данная связь ненасыщаемая в широком диапазоне концентраций.

Метаболизм

Клопидогрел активно метаболизируется в печени. В условиях in vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый - опосредуется эстеразами и проводит к гидролизу с образованием фармакологически неактивного метаболита - производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), а другой - катализируется различными изоферментами цитохрома Р450. Вначале клопидогрел превращается до промежуточного метаболита - 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм до 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела - тиоловое производного. В условиях in vitro этот путь опосредуется изоферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Активный тиоловый метаболит, выделенный в условиях in vitro, быстро и необратимо взаимодействует с рецепторами тромбоцитов, блокируя их агрегацию.

C_{max} активного метаболита в плазме крови после приема нагрузочной дозы (300 мг) клопидогрела в 2 раза превышает C_{max} после 4-дневного применения клопидогрела в поддерживающей дозе (75 мг/сут). C_{max} в плазме крови достигается примерно через 30-60 мин после приема препарата.

Выведение

В течение 120 ч после приема внутрь ^{14}C-меченого клопидогрела примерно 50% выводится почками и 46% - через кишечник. После однократного приема внутрь клопидогрела в дозе 75 мг $T_{1/2}$ составляет примерно 6 ч. $T_{1/2}$ основного циркулирующего метаболита в плазме крови после однократного и повторного применения составляет 8 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика активного метаболита у отдельных групп пациентов (пациенты пожилого возраста, дети, пациенты с нарушением функции почек и печени) не изучена.

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 функциональном метаболизму, тогда как аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85%) и монголоидной
(99%) рас. Другие аллели, связанные с отсутствием или снижением метаболизма, встречаются реже и включают, но не
ограничиваются аллелями генов изоферментов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. По данным опубликованных исследований частота генотипов с низкой активностью изофермента CYP2C19, сопровождающихся снижением метаболизма, составляет примерно 2% у представителей европеоидной расы, 4% - у лиц негроидной расы и 14% - у лиц монголоидной расы. Существуют тесты, позволяющие определить генотип изофермента CYP2C19. По данным исследования и мета-анализа, в которые включали людей с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой

активностью изофермента CYP2C19, достоверная разница экспозиции активного метаболита и средней степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 отсутствовала. У добровольцев с низкой активностью этого изофермента экспозиция активного метаболита снизилась по сравнению с таковой у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19.

При применении клопидогрела в дозах 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг) у пациентов с низким метаболизмом экспозиция активного метаболита была выше, чем при применении схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме того, степень ингибирования агрегации тромбоцитов была сходной с таковой в группах пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19, получавших клопидогрел по схеме 300 мг/75 мг. Однако схема дозирования клопидогрела в группе пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 не определена в исследованиях, предполагавших изучение клинических исходов. Проведенные до настоящего времени клинические исследования имели недостаточный объем выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Этнические особенности: распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, ассоциирующихся с промежуточным или сниженным метаболизмом, отличается у представителей различных расовых/этнических групп. Имеются ограниченные литературные данные, позволяющие оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 на клинические исходы для пациентов монголоидной расы.

Показания к применению:

Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов:

— с инфарктом миокарда (давностью от нескольких дней до 35 дней), с ишемическим инсультом (давностью от 7 дней до 6 мес) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;

— с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без формирования зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой;

— с острым коронарным синдромом 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):

— у взрослых 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 кровотечений (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Относится к болезням:

- Аритмия
- Инсульт
- Инфаркт миокарда
- Ишемический инсульт
- Миокардит
- Окклюзия
- Стенокардия
- Тромбоз
- Тромбоэмболия
- Фибрилляция предсердий
- Фиброз

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к клопидогрелу и/или любому из компонентов препарата;

— тяжелое нарушение функции печени;

— острое кровотечение (например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние);

— беременность;

— период лактации (грудное вскармливание);

— детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены);

— дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

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);

— заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных);

— одновременное применение с НПВС, включая ингибиторы 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, празугрел).

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз/сут.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

При *инфаркте миокарда, ишемическом инсульте или диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий* препарат Зилт рекомендуют принимать по 1 таб. (75 мг) 1 раз/сут.

При *остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда без зубца Q)* лечение препаратом Зилт должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжено приемом в дозе 75 мг 1 раз/сут (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг/сут). Поскольку применение ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах связано с большим риском кровотечений, рекомендуемая доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. Максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3-му месяцу лечения. Оптимальная продолжительность лечения при этом показании официально не определена. Результаты клинических исследований подтверждают целесообразность применения клопидогрела до 12 мес после развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

При *остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии* препарат Зилт назначают в дозе 75 мг 1 раз/сут, начиная с нагрузочной дозы, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании или без тромболитиков. Для **пациентов старше 75 лет** лечение препаратом Зилт должно осуществляться без использования нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 недель. Эффективность комбинированной терапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислоты длительностью более 4 недель у таких пациентов не изучалась.

При *фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)* препарат Зилт назначают в дозе 75 мг 1 раз/сут. В комбинации с клопидогрелом следует начать и затем продолжить терапию ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-100 мг/сут.

Пропуск приема очередной дозы

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

Если прошло более 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то необходимо 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 1 раз/сут) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 приводит к усилению антиагрегантного действия клопидогрела. Однако в

клинических исследованиях по изучению клинических исходов не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела у пациентов со сниженным метаболизмом вследствие генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения не выявлено. Коррекции дозы у **пациентов пожилого возраста** не требуется.

После повторного применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут у **пациентов с тяжелыми нарушениями 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/сут. Переносимость препарата у всех пациентов была хорошей.

После применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение 10 дней у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени** степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и средний показатель удлинения времени кровотечения были сопоставимы с аналогичными показателями у здоровых добровольцев.

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, ассоциирующихся с промежуточным или низким метаболизмом, отличается у **представителей различных расовых/этнических групп**. Имеются ограниченные литературные данные, позволяющие оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 на клинические исходы для пациентов монголоидной расы.

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 применения клопидогрела в дозе 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 (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Со стороны системы кроветворения: нечасто - тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко - нейтропения, включая случаи тяжелой нейтропении; очень редко - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны нервной системы: нечасто - внутричерепные кровоизлияния (имеются сообщения о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, парестезии, головокружение; очень редко - галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - гематома; очень редко - васкулит, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: часто - носовое кровотечение; очень редко - кровотечение из дыхательных путей (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, боль в животе, диспепсия, желудочно-кишечное кровотечение; нечасто - язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редко - забрюшинное кровоизлияние; очень редко - желудочно-кишечные и забрюшинные кровотечения иногда с летальным исходом, панкреатит, колит (в т.ч. язвенный колит или лимфоцитарный колит), стоматит, нарушения показателей функции печени, гепатит, острая печеночная недостаточность.

Со стороны кожных покровов: часто - подкожные гематомы; нечасто - сыпь, кожный зуд, кожные кровоизлияния (пурпура); очень редко - буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема), эритематозная сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко - кровоизлияния в мышцы и суставы (гемартрозы), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто - гематурия; очень редко - гломерулонефрит, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Со стороны органов чувств: нечасто - внутриглазные кровоизлияния (конъюнктивальные, ретинальные); редко - вертиго; очень редко - нарушение вкусового восприятия.

Аллергические реакции: очень редко - ангионевротический отек, экзема, сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции; частота неизвестна - перекрестно-реактивная гиперчувствительность к тиенопиридинам (например, тиклопидин, празугрел), частота неизвестна - лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Лабораторные показатели: часто - удлинение времени кровотечения, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества тромбоцитов.

Прочие: часто - кровотечение из места пунктирования сосудов; очень редко - лихорадка, серьезное кровотечение из операционной раны.

Передозировка:

Симптомы: передозировка клопидогрела может привести к удлинению времени кровотечения и развитию геморрагических осложнений.

Лечение: с целью коррекции удлиненного времени кровотечения рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы. Антидот клопидогрела не установлен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Поскольку клинические данные о применении клопидогрела при 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 проникновение клопидогрела в грудное молоко. Поэтому, при необходимости терапии клопидогрелом рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Одновременное применение клопидогрела и *пероральных антикоагулянтов* не рекомендуется (возможно усиление интенсивности кровотечений).

Применение клопидогрела в дозе 75 мг/сут не изменяет фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или 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.

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).

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 прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение одного дня существенно не удлиняет времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислоты возможно, и приводит к повышению риска кровотечений. Учитывая это, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме этих препаратов, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой в течение одного года.

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 кровотечения. Поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Безопасность одновременного применения клопидогрела, *фибринспецифических или неспецифических 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.

По данным клинического исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые желудочно-кишечные кровотечения. Тем не менее, ввиду недостатка исследований по взаимодействию с другими *НПВС* в настоящее время неизвестно, повышается ли риск желудочно-кишечных кровотечений для всех НПВС. Поэтому одновременную терапию НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, и клопидогрела следует проводить с осторожностью.

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, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Применение *омепразола* в дозе 80 мг 1 раз/сут одновременно с клопидогрелом или с 12-часовым перерывом между приемом двух препаратов уменьшило значение системной экспозиции (AUC) активного метаболита клопидогрела на 45% (после приема нагрузочной дозы клопидогрела) и 40% (после приема поддерживающей дозы клопидогрела). Уменьшение AUC активного метаболита клопидогрела связано со снижением степени ингибирования агрегации тромбоцитов (39% - после приема нагрузочной дозы клопидогрела и 21% - после приема 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 протоновой помпы с минимальным ингибирующим действием на изофермент CYP2C19 относятся *пантопразол и лансопразол*. При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг 1 раз/сут наблюдалось снижение концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови на 20% (после приема нагрузочной дозы клопидогрела) и на 14% (после приема поддерживающей дозы клопидогрела). Это сопровождалось уменьшением ингибирования агрегации тромбоцитов, в среднем, на 15% и 11% соответственно. Поэтому одновременное применение клопидогрела с пантопразолом возможно.

Другая комбинированная терапия

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 выявлено не было;

— 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 безопасно сочетаются с клопидогрелом. Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВС, которые метаболизируются под действием фермента CYP2C9;

— в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия с диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, блокаторами медленных кальциевых каналов, гиполипидемическими средствами, коронарными вазодилататорами, гипогликемическими средствами (в т.ч. инсулин), противоэпилептическими средствами, препаратами для гормонозаместительной терапии.

Особые указания и меры предосторожности:

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 т.ч. скрытого). Учитывая риск развития кровотечений и гематологических нежелательных явлений, при появлении клинических симптомов возможного кровотечения во время лечения, необходимо немедленно выполнить клинический анализ крови с определением АЧТВ, показателей функции тромбоцитов, с подсчетом количества тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения. Поэтому с осторожностью следует назначать препарат пациентам с повышенным риском кровотечения после травм, операций или в результате других патологических состояний, пациентам со склонностью к кровотечениям (особенно желудочно-кишечным и внутриглазным кровоизлияниям), а также пациентам, получающим ацетилсалициловую кислоту, НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), гепарин и

ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Одновременное применение клопидогрела с варфарином может увеличить риск развития кровотечения. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и клопидогрела.

При проведении планового хирургического вмешательства, когда антитромбоцитарный эффект нежелателен, клопидогрел следует отменить за 5-7 дней до операции.

Пациента следует информировать о том, что при применении клопидогрела (в качестве 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).

Пациентов следует обследовать на выявление гиперчувствительности к другим тиенопиридинам (например, тиклопидин, празугрел), т.к. известно о перекрестно-реактивной гиперчувствительности между тиенопиридинами. Пациенты с гиперчувствительностью к другим тиенопиридинам в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелу во время терапии.

Зилт не следует принимать пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, т.к. препарат содержит лактозу.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Зилт не оказывает существенного влияния на способность к управлению автотранспортом и занятию другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

С осторожностью следует назначать препарат пациентам с нарушениями функции почек, при хронической почечной недостаточности.

При нарушениях функции печени

При выраженной печеночной недостаточности применение препарата противопоказано.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с нарушениями функции печени, при умеренной печеночной недостаточности.

Применение в пожилом возрасте

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.

Для **пациентов старше 75 лет** лечение клопидогрелом должно осуществляться без использования нагрузочной дозы.

Применение в детском возрасте

Противопоказано применение препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Zilt