Инструкция по применению
Зилт Таблетки покрытые пленочной оболочкой 75 мг 28 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Россия
Производитель: KPKA
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Клопидогрел
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 75 мг
Срок годности: 36.0



Действующее вещество

Клопидогрел

Состав

Действующее вещество: Клопидогрел (Clopidogrel)Концентрация действующего вещества (мг): 75

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

Фармакокинетика

ВсасываниеПосле однократного и повторного приема внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Средние значения Cmax неизмененного клопидогрела в плазме крови 2,2–2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг, Tmax - примерно 45 мин. По данным изучения экскреции почками метаболитов клопидогрела, степень всасывания составляет примерно 50%.
РаспределениеКлопидогрел 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.МетаболизмКлопидогрел 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 продукта - 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела - тиолового производного клопидогрела. В условиях in vitro этот путь опосредуется изоферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиоловый метаболит клопидогрела, выделенный в условиях in vitro, быстро и необратимо взаимодействует с рецепторами тромбоцитов, блокируя их агрегацию. Cmax активного метаболита в плазме крови после приема нагрузочной дозы (300 мг) клопидогрела в два раза превышает Cmax после 4-дневного применения клопидогрела в поддерживающей дозе (75 мг/сут). Cmax в плазме крови достигается примерно 30–60 мин после приема препарата. ВыведениеПосле приема внутрь 14C-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 T1 /2 составляет примерно 6 ч. T1/2 основного циркулирующего в плазме крови неактивного метаболита после однократного и повторного применения составляет 8 ч. ФармакогенетикаИзофермент 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 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 (600/150 мг) у пациентов с низким метаболизмом экспозиция активного метаболита была выше, чем при применении схемы лечения 300/75 мг. Кроме того, степень ингибирования агрегации тромбоцитов была сходной с таковой в группах пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19, получавших клопидогрел по схеме 300/75 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.Особые группы пациентовФармакокинетика 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. Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.Нарушение функции почек. После повторного применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина 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. Нарушение функции печени. После применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение 10 дней у пациентов с тяжелым нарушением функции печени степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и средний показатель удлинения времени кровотечения были сопоставимы с таковыми у здоровых добровольцев.Этнические особенности. Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, ассоциирующихся с промежуточным или сниженным метаболизмом, отличается у представителей различных расовых/этнических групп (см. Фармакогенетика). Имеются ограниченные литературные данные, позволяющие оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 для клинических исходов у пациентов монголоидной расы.

Показания

Симптоматическая терапия болезненных воспалительных процессов различного генеза (в т.ч. послеоперационные и посттравматические боли, ишиалгия, миалгия, радикулит, ушибы и растяжения мышц, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартроз, острый приступ подагры, тендосиновит, бурсит).

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза для взрослых (включая пожилых пациентов) составляет 75 мг /сут, независимо от приема пищи.

Противопоказания

- печеночная недостаточность; - геморрагический синдром; - острое кровотечение (в т. ч. внутричерепное кровоизлияние); - заболевания, предрасполагающие к развитию кровотечений (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз); - беременность; - период лактации (грудное вскармливание); - возраст до 18 лет; - повышенная чувствительность к клопидогрелу и/или любому из компонентов препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью

Поскольку клинические данные о применении клопидогрела во время беременности отсутствуют, препарат не рекомендуется применять при беременности. Исследования на животных не выявили прямое или косвенное неблагоприятное воздействие 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.

Побочные действия

Общие: боль в груди, травмы, гриппоподобные симптомы, боль, утомляемость, астения, грыжа. Центральная и периферическая нервная система: головная боль, головокружение, парестезия, судороги ног, гиперстезия, невралгия. Вегетативная нервная система: синкопе, сердцебиение. Сердечно-сосудистая система: периферические отеки, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, генерализованные отеки. ЖКТ: боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, запор, рвота, нарушения вкуса, перфорация язвы желудка, геморрагический гастрит, кровотечения из язвы верхних отделов ЖКТ. Печень и желчевыводящие пути: повышение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия, гепатит, стеатоз печени. Кровь и кроветворные органы: тромбоцитопения, анемия (апластическая или гипохромная), агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения. Коагуляционные расстройства и кровотечения: пурпура, экстравазаты, эпистаксис, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в суставы, кровотечения из мочевыводящих путей, кровохарканье, внутричерепные кровоизлияния, забрюшинные кровоизлияния, кровотечения из послеоперационных ран, глазные кровоизлияния, гемоторакс, легочные кровотечения, аллергическая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Костно-мышечная система: артралгия, боль в спине, артрит, артроз.

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 препаратами

Антикоагулянты для приема внутрь: одновременный прием клопидогрела и антикоагулянтов для приема внутрь может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется.Применение клопидогрела в дозе 75 мг/сут не изменяет фармакокинетику варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) или МНО у пациентов, длительно получающих варфарин. 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.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 других патологических состояниях) (см. «Особые указания»).Ацетилсалициловая кислота: ацетилсалициловая кислота не влияет на вызванное клопидогрелом ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированное АДФ, но клопидогрел потенцирует действие ацетилсалициловой кислоты на коллагениндуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный прием 500 мг ацетилсалициловой кислоты 2 раза в сутки в течение одного дня существенно не удлиняет время 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 изменение дозы гепарина, а также не изменялось антикоагулянтное действие гепарина. Одновременное применение гепарина не оказывало влияние 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 их частотой при одновременном применении тромболитиков, гепарина с ацетилсалициловой кислотой. НПВС: 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 НПВС в настоящее время, неизвестно, повышается ли риск развития желудочно-кишечных кровотечений при применении вместе с другими НПВС. Поэтому одновременную терапию НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, и клопидогрелом следует проводить с осторожностью (см. «Особые указания»). Ингибиторы изофермента CYP2C19: клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично под действием изофермента CYP2C19. Поэтому препараты, ингибирующие этот изофермент, могут вызвать снижение концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно.Следует избегать одновременного применения с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19. К ингибиторам изофермента CYP2C19 относятся: омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин,

моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.Ингибиторы протонной помпы: применение омепразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки 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 на 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 ССС 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 1 раз в сутки 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 степени ингибирования агрегации тромбоцитов в среднем на 15 и 11% соответственно. Поэтому одновременное применение клопидогрела с пантопразолом возможно.Другие лекарственные препаратыПри 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 НПВС, которые метаболизируются под действием изофермента CYP2C9;- диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, БКК, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, препараты, используемые при гормонозаместительной терапии: 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 т.ч. скрытого). Учитывая риск развития кровотечений и гематологических нежелательных явлений (см. «Побочные действия»), при появлении клинических симптомов возможного кровотечения во время лечения, необходимо немедленно выполнить клинический анализ крови с определением АЧТВ, показателей функции тромбоцитов, 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, НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, гепарин и ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Одновременное применение клопидогрела с варфарином может увеличить риск развития кровотечения (см. «Взаимодействие»). 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, прасугрел), т.к. известно о перекрестно-реактивной гиперчувствительности между тиенопиридинами (см. «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 способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат Зилт не оказывает существенное влияние на способность управлять автотранспортом или занятия другими потенциально опасными видами деятельности.

Условия хранения

Беречь от детей