

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зилт, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: клопидогрел.

Каждая таблетка содержит 97,875 мг клопидогрела гидросульфата, эквивалентно 75 мг клопидогрела.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (108,125 мг) (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Вид на изломе: от белого до почти белого цвета шероховатая масса с пленочной оболочкой розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Зилт показан к применению у взрослых.

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений

- у взрослых пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесенного ишемического инсульта (ИИ) (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей повторный ишемический инсульт (с летальным исходом или без него), повторный инфаркт миокарда (с летальным исходом или без него) и иную сердечно-сосудистую смерть;
- у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:
 - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано

чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, рефрактерную ишемию;

- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Прием клопидогрела снижал смертность от любых причин, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный инфаркт миокарда или инсульт.

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией)

Показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий с повышенным риском сосудистых осложнений терапия непрямыми антикоагулянтами, являющимися антагонистами витамина К (АВК), связана с большей клинической пользой по сравнению с применением только ацетилсалициловой кислоты (АСК) или комбинации клопидогрела с АСК в отношении снижения риска развития инсульта.

Пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), имеющим, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК (например, при имеющемся особом риске развития кровотечения, неспособности пациента, по мнению лечащего врача, адекватно контролировать международное нормализованное отношение (МНО) или в случае неприятия пациентом лечения АВК), для предотвращения атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, показан прием клопидогрела в комбинации с АСК.

Показано, что клопидогрел в комбинации с АСК снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, инфаркт миокарда, системную тромбоэмболию вне центральной нервной системы (ЦНС) или сердечно-сосудистую смерть, преимущественно за счет снижения частоты развития инсульта (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Недавно перенесенный ИМ, недавно перенесенный ИИ и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий

Рекомендуемая доза – 75 мг один раз в сутки.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, ИМ без зубца Q)

Лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг или 600 мг. Нагрузочная доза 600 мг может быть назначена пациентам младше 75 лет, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (см. раздел 4.4.). Затем продолжать прием клопидогрела в дозировке 75 мг один раз в сутки.

Одновременно с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке от 75 мг до 325 мг один раз в сутки. В клиническом исследовании CURE большинство пациентов с острым коронарным синдромом дополнительно получали лечение гепарином.

Острый ИМ с подъемом сегмента ST

Рекомендованная суточная доза клопидогрела составляет 75 мг однократно и принимается вместе с АСК с применением или без применения тромболитиков. Прием клопидогрела можно начинать как с нагрузочной дозы, так и без нее (в исследовании CLARITY принималась нагрузочная доза 300 мг). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

Фибрилляция предсердий

Клопидогрел следует принимать в суточной дозе 75 мг.

В комбинации с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке 75-100 мг ежедневно (см. раздел 5.1.).

Фармакогенетика (пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19)

Низкая активность изофермента CYP2C19 связана с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. раздел 5.1.). У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 можно рассмотреть вопрос о применении более высоких доз клопидогрела. Точный режим дозирования для данной популяции пациентов в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен.

Пропуск дозы

Если пропущен прием препарата в течение:

- *менее 12 часов* после запланированного времени: пациенты должны принять дозу немедленно, а затем принять следующую дозу в обычное запланированное время;
- *более 12 часов* после запланированного времени: пациенты должны принять следующую дозу в обычное запланированное время и не должны удваивать дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты старше 75 лет: коррекции дозы не требуется. У добровольцев старше 75 лет, по сравнению с молодыми добровольцами, не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозировке 75 мг в сутки у пациентов с поражением почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) от 5 мл/мин до 15 мл/мин) ингибирование аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов (25 %) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения сравнимо с данными у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозировке 75 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

После ежедневного приема клопидогрела в течение 10 дней в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов сравнимо с данными у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения также сопоставимо в обеих группах.

Пациенты различной этнической принадлежности

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита, различается у представителей различных этнических групп (см. раздел 5.1.). Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события.

Пол

В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с АСК 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 у женщин.

Дети

Безопасность и эффективность у детей до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь, независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к клопидогрелу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность и грудное вскармливание (см. раздел 4.6.).
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Нарушение функции печени средней степени тяжести, при которых возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения).
- Нарушение функции почек (ограниченный клинический опыт применения).
- Заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в частности желудочно-кишечных или внутриглазных), и особенно при одновременном применении лекарственных средств, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (таких как АСК и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)).
- У пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний; а также у пациентов, получающих лечение АСК, гепарином, варфарином, ингибиторами ГРПb/IIIa, НПВП, в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а также другими лекарственными средствами, применение которых связано с риском развития кровотечений, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. разделы 4.4., 4.5.).
- При одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) (см. раздел 4.5.).
- У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. разделы 4.2., 4.4., 5.1.).
- При указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиаенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций, см. раздел 4.4.).

- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ИИ (при сочетании с АСК, см. раздел 4.4.).

При лечении клопидогрелом (особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства) необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе и скрытого.

Кровотечение и гематологические нарушения

В связи с риском развития кровотечения и нежелательных эффектов со стороны крови (см. раздел 4.8.) в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных в вопросе возникновения кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел, как и другие антитромбоцитарные средства, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих АСК, гепарин, ингибиторы GРIb/IIIa, НПВП (в том числе ингибиторы ЦОГ-2), СИОЗС и мощные индукторы изофермента CYP2C19.

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство, и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 5-7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных). Препараты, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (такие как АСК, НПВП) у пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять с осторожностью.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения, им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

Применение нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг не рекомендуется пациентам с

острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и в возрасте ≥ 75 лет из-за повышенного риска развития кровотечения в данной популяции.

Недавно перенесенный ИИ

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих высокий риск развития повторных ишемических осложнений, комбинация АСК и клопидогрела повышает частоту развития больших кровотечений. Поэтому такая комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической эффективности ее применения. Прием клопидогрела не рекомендуется при остром ИИ с давностью менее 7 дней (так как отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития ТТП, которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами либо нарушением функции почек или лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться у гематолога и прекратить прием клопидогрела.

Функциональная активность изофермента CYP2C19

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарном синдроме или ЧКВ возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19.

Ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность изофермента CYP2C19, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела и повышать риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы

изофермента CYP2C19 и клопидогрел.

Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, которые могут быть использованы в выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. разделы 4.2., 4.4., 5.1.).

Субстраты изофермента CYP2C8

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP2C8.

Перекрестные аллергические и/или гематологические реакции между тиенопиридинами

У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел 4.8.). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как кожная сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов, могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.

Почечная недостаточность

Опыт применения клопидогрела у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ограничен. Поэтому клопидогрел следует назначать таким пациентам с осторожностью (см. раздел 4.2.).

Печеночная недостаточность

Имеется ограниченный опыт применения клопидогрела у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени и заболеваниями печени средней степени тяжести, которые могут быть предрасположены к развитию геморрагического диатеза. Поэтому следует с осторожностью применять клопидогрел у данной группы пациентов.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Зилт содержит лактозу. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения

Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Лечение следует проводить с осторожностью.

Пероральные антикоагулянты (например, варфарин)

Одновременное применение клопидогрела и пероральных антикоагулянтов не рекомендуется, так как данная комбинация может усилить кровотечение. Хотя прием клопидогрела 75 мг в сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск развития кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме варфарина и клопидогрела.

Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия между клопидогрелом и блокаторами IIb/IIIa-рецепторов, их одновременное применение требует осторожности, особенно у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел 4.4.).

АСК

АСК не изменяет ингибирующего АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов эффекта клопидогрела, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием АСК по 500 мг два раза в день в течение одних суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. При одновременном приеме клопидогрела и АСК следует соблюдать осторожность, так как между ними возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Тем не менее, в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК (75-325 мг один раз в сутки) на протяжении периода до одного года.

Инъекционные антикоагулянты (например, гепарин)

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло

антиагрегантного действия клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечения. При одновременном применении следует соблюдать осторожность.

Тромболитики

Безопасность одновременного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепарина была изучена у пациентов с острым ИМ.

Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае одновременного применения тромболитических средств и гепарина с АСК.

НПВП

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, одновременное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Однако в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВП, в настоящее время неизвестно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому применение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (см. раздел 4.4.).

СИОЗС

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

Индукторы изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность этого изофермента, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови.

Рифампицин, являясь мощным индуктором изофермента CYP2C19, при одновременном применении с клопидогрелом приводит как к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови, так и к ингибированию тромбоцитов, что может повышать риск развития кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел.

Ингибиторы изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, применение лекарственных средств,

ингибирующих этот изофермент, может привести к уменьшению образования активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19. Мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол и эфавиренз.

Ингибиторы протонной помпы

Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразол, эзомепразол) (см. разделы 4.4., 5.1.). Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует принимать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, например, пантопразол и лансопразол.

Другие лекарственные средства

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяемыми лекарственными средствами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:

- при применении клопидогрела совместно с атенололом и/или нифедипином клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение фенобарбитала и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;
- доказательства влияния других лекарственных средств, снижающих кислотность желудка, таких как блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или антациды, на антиагрегантное действие клопидогрела отсутствуют;
- антацидные средства не уменьшали абсорбцию клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 системы цитохрома P450;
- ингибиторы АПФ, мочегонные, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры,

гипогликемические средства (в т. ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы GРIIb/IIIa-рецепторов: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8

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

Опиоидные агонисты

Как и в случае с другими ингибиторами P2Y₁₂ для приема внутрь, одновременное применение опиоидных агонистов может замедлять и снижать всасывание клопидогрела, вероятно, за счет замедленного опорожнения желудка. Клиническое значение данного взаимодействия неизвестно. Следует рассмотреть возможность применения антиагрегантного препарата для парентерального применения у пациентов с острым коронарным синдромом, которым требуется одновременное применение морфина или других опиоидных агонистов.

Усиленная антиретровирусная терапия (АРТ)

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), получающие усиленную АРТ, имеют высокий риск развития сосудистых событий. У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, усиленную ритонавиром или кобицистатом, было продемонстрировано значительное снижение подавления агрегации тромбоцитов.

Хотя клиническая значимость полученных результатов окончательно не подтверждена, в полученных спонтанных сообщениях описывались ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие АРТ, усиленную ритонавиром, у которых наблюдались случаи повторной окклюзии после дезобструкции или перенесенных тромботических явлений при применении нагрузочной дозы клопидогрела. Средний показатель ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) может быть снижен при одновременном применении клопидогрела с ритонавиром. Поэтому одновременный прием клопидогрела с усиленной АРТ не рекомендуется.

Розувастатин

Показано, что клопидогрел увеличивает системную экспозицию (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max})) розувастатина: в 2 раза и в 1,3 раза, соответственно, после приема клопидогрела в дозе 300 мг и в 1,4 раза (AUC) без влияния на C_{max} – после повторного применения клопидогрела в дозе 75 мг.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты выделяются с грудным молоком.

Неизвестно, выделяется ли клопидогрел с грудным молоком человека. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и существует риск развития потенциальных неблагоприятных реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его применения для матери.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Зилт не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность клопидогрела была изучена более чем у 44 000 пациентов, в том числе более чем у 12 000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг в сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг в сутки, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые

нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A.

Кровотечение является наиболее частой реакцией, о которой сообщалось как в клинических исследованиях, так и при пострегистрационном применении. Чаще всего сообщалось о кровотечениях в течение первого месяца лечения.

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

В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла 2,0 % и 2,7 % соответственно. Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела, по сравнению с приемом АСК, была выше (7,3 % против 6,5 % соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,6 % или 0,4 % соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии пурпуры/кровоподтеков, носового кровотечения. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом конъюнктивальных).

Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,4 % или 0,5 % соответственно).

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

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

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

Частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел + АСК зависела от дозы АСК, как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо + АСК.

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

В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений в обеих группах (клопидогрел + АСК и плацебо + АСК) была сопоставимой в обеих группах лечения (1,3 % против 1,1 % в группе клопидогрел + АСК и группе плацебо + АСК соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.

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

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые возникли во время клинических исследований или о которых сообщалось спонтанно, представлены в таблице ниже. Их частота определяется с использованием следующих условных обозначений: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10,000$); частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным). В каждом системно-органном классе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Системно-	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
-----------	-------	---------	-------	-------------

органный класс				Частота неизвестна*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	-	Тромбоцитопения Лейкопения Эозинофилия	Нейтропения, включая тяжелую нейтропению	Тромботическая пурпура Апластическая анемия Панцитопения Агранулоцитоз Тяжелая тромбоцитопения Приобретенная гемофилия А Гранулоцитопения Анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	-	-	-	Анафилактоидные реакции Сывороточная болезнь Перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел)* (см. раздел 4.4.) Аутоиммунный инсулиновый синдром (может приводить к серьезной гипогликемии, особенно у пациентов с HLA DRA4 серотипом)*
Психические нарушения	-	-	-	Спутанность сознания Галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	-	Внутричерепные кровоизлияния (в некоторых случаях с летальным исходом) Головная боль Головокружение Парестезия	-	Нарушения вкусового восприятия Агевзия
Нарушения со стороны органа	-	Глазные кровоизлияния (конъюнктивальные, в	-	-

зрения		ткани и сетчатку глаза)		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	-	-	Вертиго	-
Нарушения со стороны сердца	-	-	-	Синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический ИМ), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел*
Нарушения со стороны сосудов	Гематома	-	-	Случаи серьезных кровотечений Кровотечения из послеоперационных ран Васкулит Артериальная гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение	-	-	Кровотечений из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение) Бронхоспазм Интерстициальная пневмония Эозинофильная пневмония
Желудочно-кишечные нарушения	Желудочно-кишечные кровотечения Диарея Боль в животе Диспепсия	Язва желудка Язва двенадцатиперстной кишки Гастрит Тошнота Рвота Запор Метеоризм	Забрюшинные кровотечения	Желудочно-кишечные и забрюшинные кровотечения с летальным исходом Панкреатит Колит (включая язвенный или лимфоцитарный колит) Стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	-	-	Острая печеночная недостаточность Гепатит (неинфекционный)

				Отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кровоподтеки	Кожная сыпь Кожный зуд Кожное кровоизлияние (пурпура)	-	Буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)) Ангионевротический отек Синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) Эритематозная сыпь Эксфолиативная сыпь Крапивница Экзема Плоский лишай
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	-	-	Гинекомастия	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				Скелетно-мышечные кровотечения (гемартроз) Артрит Артралгия Миалгия
Нарушения со стороны почек и	-	Гематурия	-	Гломерулонефрит Повышение

мочевыводящих путей				концентрации креатинина в плазме крови
Общие нарушения и реакции в месте введения	Кровотечения в месте инъекции	-	-	Лихорадка
Лабораторные и инструментальные данные	-	Увеличение времени кровотечения Снижение числа нейтрофилов Снижение количества тромбоцитов	-	-

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

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

У двух из 9 599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9 586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приеме клопидогрела является достаточно низким, в случае, если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении.

Апластическая анемия

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.

Тромбоцитопения

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

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

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка клопидогрела может привести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты кроме гепарина

Код АТХ: B01AC04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов, клопидогрел должен метаболизироваться с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (изофермент CYP450). Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y₁₂ рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa, что приводит к ИАТ. Благодаря необратимому связыванию тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении всего жизненного цикла клеток (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется вследствие блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное подавление агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60 %. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней.

Клиническая эффективность и безопасность

В ходе клинического исследования ACTIVE-A показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с АСК (по сравнению с приемом только одной АСК) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, ИМ, системной тромбоэмболии вне ЦНС или сосудистой смерти, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта.

Эффективность приема клопидогрела в сочетании с АСК выявлялась рано и сохранялась до 5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, наблюдалось в основном за счет большего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также наблюдалась тенденция к снижению частоты развития ИМ в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, прием клопидогрела в сочетании с АСК уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

Дезэскалация терапии

Переход с терапии мощным ингибитором рецепторов P2Y₁₂ на лечение клопидогрелом в сочетании с АСК после завершения острой фазы острого ИМ изучался в двух рандомизированных иницированных исследователем клинических исследованиях (TOPIC и TROPICAL-ACS).

В рандомизированном открытом клиническом исследовании TOPIC принимали участие пациенты, перенесшие острый ИМ, которым выполнялось ЧКВ. Пациенты, получавшие АСК и один из более мощных ингибиторов рецепторов P2Y₁₂, у которых не развились неблагоприятные события в течение одного месяца, или были переведены на терапию фиксированной комбинацией АСК и клопидогрела (деэскалация двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ)), или продолжили принимать ранее назначенные препараты (неизменная ДАТ).

События, включенные в комбинированную первичную конечную точку (смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульт, экстренная реваскуляризация и кровотечения типа 2 или более тяжелые кровотечения по шкале BARC (Исследовательского академического консорциума по кровотечениям)), через один год после перенесенного острого ИМ были зарегистрированы у 43 из 322 пациентов (13,4 %) в группе деэскалации ДАТ и у 85 пациентов из 323 (26,3 %) в группе неизменной ДАТ ($p < 0,01$).

Статистически значимое различие в основном обусловлено сокращением количества случаев кровотечения, в том числе кровотечений, которые по шкале BARC более или равны 2 (4 % в группе деэскалации и 14,9 % в группе, получавшей неизменную ДАТ), при этом не наблюдалось существенных различий в частоте ишемических осложнений ($p = 0,36$).

В рандомизированное открытое клиническое исследование TROPICAL-ACS были включены 2610 пациентов с острым ИМ, подтвержденным анализом на биомаркеры, после проведения ЧКВ. Пациенты были рандомизированы в группы для получения прасугрела (дни 0-14) или прасугрела (дни 0-7), а затем клопидогрела (дни 8-14) в комбинации с АСК.

На 14-й день была проведена оценка функции тромбоцитов. Пациенты из первой группы терапии только прасугрелом продолжали принимать прасугрел в течение 11,5 месяцев.

У пациентов из группы замены терапии был выполнен анализ на высокую реактивность тромбоцитов (ВРТ). Пациенты с ВРТ ≥ 46 единиц были снова переведены на терапию прасугрелом, которую получали в течение 11,5 месяцев. Пациенты с ВРТ < 46 единиц продолжили лечение клопидогрелом в дозе 75 мг в сутки в течение 11,5 месяцев. Таким образом, в группе управляемой замены терапии пациенты получали или прасугрел (40 %), или клопидогрел (60 %). Все пациенты получали АСК; последующее наблюдение продолжалось в течение одного года.

Первичная конечная точка включала комбинацию сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и кровотечения типа 2 или более тяжелые кровотечения по шкале BARC.

Исследование продемонстрировало отсутствие различий между группами по первичной конечной точке по критерию «non inferiority». Управляемая замена терапии не привела к повышению риска развития ишемических осложнений (2,5 % в группе деэскалации и 3,2 % в контрольной группе), а также частоты кровотечений типа 2 или более по шкале BARC.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При однократном и повторном приеме внутрь в дозировке 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.

Среднее значение $C_{\max}$ неизмененного клопидогрела в плазме крови (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигается приблизительно через 45 минут после приема препарата. По данным изучения экскреции метаболитов клопидогрела почками степень всасывания составляет примерно 50 %.

Распределение

В условиях *in vitro* клопидогрел и его основной циркулирующий в плазме крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови человека (98 % и 94 % соответственно), и данная связь является ненасыщаемой до концентрации 100 мг/мл.

Биотрансформация

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. В условиях *in vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый опосредуется с помощью эстераз и приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного метаболита – производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов); второй путь осуществляется с помощью изоферментов системы цитохрома P450.

Первоначально клопидогрел метаболизируется до промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. В условиях *in vitro* этот активный метаболит образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, выделенный в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя таким образом агрегацию тромбоцитов.

$C_{\max}$ активного метаболита клопидогрела в плазме крови после однократного приема нагрузочной дозы 300 мг в два раза превышает $C_{\max}$ после 4-х дневного приема клопидогрела в поддерживающей дозе 75 мг в сутки. $C_{\max}$ в плазме крови достигается примерно в течение 30-60 минут.

Элиминация

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

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуется как активный метаболит, так и промежуточный метаболит – 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела при исследовании агрегации тромбоцитов в условиях *ex vivo* варьируют 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, с которыми связано отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают (но не ограничиваются) аллели 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. Опубликованные данные частоты встречаемости фенотипов пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 у пациентов европеоидной расы составляют примерно 2 %, у пациентов негроидной расы – 4 % и у пациентов монголоидной расы – 14 %. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19.

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

значениями ИАТ, составляющими 39 % (через 24 часа) и 58 % (на 5 день лечения), у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37 % (через 24 часа) и 60 % (на 5 день лечения) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали препарат по схеме лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при схеме лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ составляло 32 % (через 24 часа) и 61 % (на 5 день исследования), что было больше такового у лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19, получавших лечение по схеме 300 мг/75 мг, и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19-метаболизма, получавших лечение по схеме 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен.

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

Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях. Однако на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов результатов генотипирования, полученных в ходе исследований: CURE, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, TRITON-TIMI 38 и ACTIVE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях.

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

В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon) увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у пациентов с низкой

активностью изофермента CYP2C19 (при их сравнении с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2C19).

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

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у пациентов особых групп не изучалась.

Почечная недостаточность

После повторного применения клопидогрела в дозе 75 мг в сутки у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК 5-15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 25 %) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Печеночная недостаточность

Не было значимых отличий в степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после ежедневного приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Расовая принадлежность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Лактоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал прежелатинизированный

Макрогол 6000

Кастровое масло гидрогенизированное

Оболочка пленочная:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Тальк

Краситель железа оксид красный (E172)

Пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

2, 4, 8 или 12 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток, или 3 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

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

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

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

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зилт доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.