

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

**Зилт®
(Zyllt®)**

Склад:

діюча речовина: клопідогрель у вигляді клопідогрелю гідросульфату;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 75 мг клопідогрелю у вигляді клопідогрелю гідросульфату;

допоміжні речовини: лактоза, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, макрогол 6000, олія рицинова гідрогенізована;

оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), тальк, пропіленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, рожевого кольору, злегка двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Клопідогрель. АТХ В01А С04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоцита та наступну активацію комплексу GP IIb/IIIa під дією АДФ і, таким чином, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Для утворення активного інгібітору агрегації тромбоцитів необхідна біотрансформація клопідогрелю. Клопідогрель також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненням АДФ. Клопідогрель необоротно зв'язується з АДФ-рецепторами тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що увійшли у взаємодію з клопідогрелем, ушкоджуються до кінця їх життєвого циклу, і нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів; ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3 і 7 днями. При стабільному стані середній рівень пригнічення агрегації під дією добової дози 75 мг становить від 40 % до 60 %. Агрегація тромбоцитів і термін кровотечі повертаються до початкового рівня у середньому через 5 днів після припинення лікування.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після повторного перорального застосування дози 75 мг на добу клопідогрель швидко абсорбується. Середні пікові концентрації у плазмі крові незміненого клопідогрелю (близько 2,2–2,5 нг/мл після однократної дози 75 мг перорально) досягалися приблизно через 45 хв після застосування дози. Абсорбція становить принаймні 50 %, виходячи з рівня метаболітів клопідогрелю, що виводяться із сечею.

Розподіл. Клопідогрель та основний (неактивний) метаболіт, що циркулює в крові, *in vitro* оборотно зв'язуються з білками плазми крові людини (98 % і 94 % відповідно). Цей зв'язок залишається ненасичуваним *in vitro* у межах широкого діапазону концентрацій.

Метаболізм. Клопідогрель екстенсивно метаболізується у печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається з участю естераз та призводить до

гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (яке становить 85 % від усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі крові), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому P450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолова похідна – активний метаболіт. Цей активний метаболіт утворюється переважно за допомогою ферменту CYP2C19, за участю кількох інших ферментів системи CYP, таких як CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолова похідна), який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Виведення. Через 120 годин після застосування пероральної дози міченого ¹⁴C-клопідогрелю у людини приблизно 50 % препарату виводиться із сечею та близько 46 % із калом впродовж. Після перорального застосування разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює в крові, становить 8 годин після однократного та повторного застосування.

Фармакогенетика. CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіту, так і проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю та антитромбоцитарні ефекти, за даними вимірювання агрегації тромбоцитів *ex vivo*, відрізняються залежно від генотипу CYP2C19.

Алель CYP2C19*1 відповідає повністю функціуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідають нефункціуючому метаболізму. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 складають більшість алелів у пацієнтів європеїдної (85 %) та монголоїдної (99 %) рас зі зниженим метаболізмом. Інші алелі, асоційовані з відсутнім або ослабленим метаболізмом, зустрічаються значно рідше. До них належать CYP2C19*4, *5, *6, *7 та *8. Пацієнт зі зниженим метаболізмом має два нефункціональних алелі, як зазначено вище. Згідно з опублікованими даними генотипи CYP2C19, які відповідають зниженому метаболізму, зустрічаються у 2 % пацієнтів європеїдної раси, 4 % пацієнтів негроїдної раси та 14 % пацієнтів китайської національності. Зараз існують тести, які дозволяють визначити генотип CYP2C19.

Не було виявлено суттєвих відмінностей у показниках концентрації активного метаболіту у крові та середніх показниках пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ) між особами із надшвидким, інтенсивним та проміжним метаболізмом. В осіб зі зниженим метаболізмом концентрація активного метаболіту у крові зменшилася на 63–71 % порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом. Після застосування режиму дозування 300 мг /75 мг антитромбоцитарні ефекти в осіб зі зниженим метаболізмом були менш вираженими, при цьому середній показник ПАТ (5 мкМ АДФ) становив 24 % (24 години) і 37 % (день 5) порівняно з ПАТ 39 % (24 години) і 58 % (день 5) у осіб з інтенсивним метаболізмом та 37 % (24 години) і 60 % (день 5) у осіб із проміжним метаболізмом. Коли особам зі зниженим метаболізмом застосовували режим дозування 600 мг/150 мг, концентрація активного метаболіту у крові була вищою, ніж при застосуванні режиму дозування 300 мг/75 мг. Крім того, показники ПАТ становили 32 % (24 години) і 61 % (день 5), які були вищими, ніж у осіб зі зниженим метаболізмом, що отримували дози 300 мг/75 мг, та подібними до показників, отриманих у інших групах, виділених залежно від типу метаболізму CYP2C19, при застосуванні режиму дозування 300 мг/75 мг. За результатами досліджень клінічних ефектів належний режим дозування для цієї групи пацієнтів не був визначений.

Аналогічно до результатів, наведених вище, у метааналізі 6 досліджень із урахуванням показників рівноважного стану 335 пацієнтів, які отримували клопідогрель, було продемонстровано, що концентрація активного метаболіту у крові зменшилася на 28 % у осіб з проміжним метаболізмом і на 72 % у осіб зі зниженим метаболізмом; інгібування агрегації тромбоцитів (5 мкМ АДФ) також зменшилося, при цьому різниця у показниках ПАТ становила

5,9 % та 21,4 % відповідно порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом.

Вплив генотипу CYP2C19 на клінічні результати у пацієнтів, які отримували клопідогрель, у ході проспективних рандомізованих контрольованих випробувань не вивчався. Проте було проведено цілу низку ретроспективних аналізів з метою оцінки цього ефекту у пацієнтів, які отримували клопідогрель, для яких існують результати генотипування: CURE (n = 2721), CHARISMA (N = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477), і ACTIVE-A-(n = 601). Крім того, існують результати кількох опублікованих когортних досліджень.

У ході аналізу TRITON-TIMI 38 та 3 когортних досліджень (Collet, Sibbing, Giusti) комбінована група, яка складалася з осіб із проміжним та зниженим метаболізмом, мала значно вищу частоту виникнення серцево-судинних подій (летальний наслідок, інфаркт міокарда та інсульт) або тромбозу стентів, ніж особи із інтенсивним метаболізмом.

У ході аналізу CHARISMA та одного когортного дослідження (Simon) в осіб зі зниженим метаболізмом спостерігалася підвищена частота виникнення подій порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом.

У аналізах CURE, CLARITY, ACTIVE-A та в одному з когортних досліджень (Trenk) частота виникнення серцево-судинних подій достовірно не залежала від особливостей метаболізму.

Жоден із цих аналізів не включав достатньої кількості пацієнтів для того, щоб можна було виявити різницю у клінічних результатах у пацієнтів зі зниженим метаболізмом.

Особливі категорії пацієнтів.

Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю не досліджувалася у нижчезазначених особливих категорій пацієнтів.

Порушення функції нирок. Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелю на добу у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5–15 мл/на хвилину) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів менш виражене (25 %) порівняно із таким же ефектом у здорових добровольців, а час кровотечі подовжений майже так само, як і у здорових добровольців, які отримують 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість була хорошою в усіх пацієнтів.

Порушення функції печінки. Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелю на добу впродовж 10 днів пацієнтами із тяжким порушенням функції печінки інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів таке ж, як і у здорових пацієнтів.

Расова приналежність. Поширеність алелів CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється залежно від расової/етнічної приналежності (див. «Фармакогенетика»).

Доклінічні дані з безпеки. Побічними ефектами, що найчастіше спостерігалися під час доклінічних досліджень на тваринах, були зміни з боку печінки. Вони з'являлися при введенні доз, що майже у 25 разів перевищували терапевтичну дозу 75 мг клопідогрелю на добу у людини, і були наслідком дії препарату на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі. При застосуванні терапевтичних доз клопідогрелю у людини жодного впливу на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі, не спостерігалось.

При введенні високих доз клопідогрелю тваринам спостерігалася погана шлункова переносимість препарату (виникав гастрит, ерозивне ураження шлунка та/або блювання).

При введенні клопідогрелю мишам впродовж 78 тижнів та щурам впродовж 104 тижнів у дозах до 77 мг/кг на добу (що майже у 25 разів перевищували терапевтичну дозу 75 мг клопідогрелю на добу у людини) не отримано жодних доказів канцерогенної дії препарату.

Було проведено цілий ряд досліджень генотоксичності клопідогрелю в умовах *in vitro* та *in vivo*, однак вони не виявили жодної генотоксичної дії препарату.

Клопідогрель не впливав на репродуктивну функцію самців та самиць щурів, а також не чинив тератогенної дії ні у щурів, ні у кролів. При введенні самицям щурів у період лактації клопідогрель призводив до незначної затримки розвитку потомства. Спеціальні

фармакокінетичні дослідження з радіоактивно міченим клопідогрелем довели, що початкова речовина та її метаболіти проникають у грудне молоко. Отже, не можна виключати як безпосереднього впливу препарату на потомство (незначна токсична дія), так і опосередкованого впливу (внаслідок погіршення смакових якостей молока).

Клінічні характеристики.

Показання.

Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів:

- які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування у терміни від кількох днів до 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування у терміни від 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або в яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- із гострим коронарним синдромом:
 - без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), включаючи пацієнтів, яким встановили стент після черезшкірної коронарної ангіопластики, — у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
 - з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, — у пацієнтів, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія, в комбінації з АСК.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам із фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу. Тяжке порушення функції печінки. Гостра патологічна кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти: супутнє застосування клопідогрелю з пероральними коагулянтами не рекомендується, оскільки може збільшитись інтенсивність кровотеч. Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу не змінює фармакокінетичний профіль S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) у пацієнтів, які впродовж тривалого часу отримують лікування варфарином, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

Лікарські засоби, застосування яких супроводжується підвищенням ризику кровотеч. Через потенційний адитивний ефект існує підвищений ризик геморагічних ускладнень, тому одночасне застосування таких лікарських засобів з клопідогрелем вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори глікопротеїну ІІb/ІІІa: клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які застосовують інгібітори глікопротеїну ІІb/ІІІa.

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗС). ІЗЗС мають вплив на активацію тромбоцитів і збільшують ризик кровотечі, тому супутнє застосування ІЗЗС з клопідогрелем слід проводити з обережністю.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК): ацетилсаліцилова кислота не змінює індуковану аденозиндифосфатом (АДФ) агрегацію тромбоцитів внаслідок введення клопідогрелю, але

клопідогрель посилює дію ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте супутнє застосування 500 мг АСК 2 рази на добу впродовж одного дня не спричиняє значного збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок застосування клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою з підвищенням ризику кровотечі, супутнє застосування цих препаратів потребує обережності. Однак є повідомлення, що клопідогрель та АСК застосовували паралельно впродовж періоду до 1 року.

Гепарин: оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та гепарином із підвищенням ризику кровотечі, супутнє застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітичні засоби: безпеку супутнього застосування клопідогрелю, фібрин-специфічних або фібрин-неспецифічних тромболітиків та гепарину оцінювали з участю пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Частота появи клінічно значущої кровотечі була подібною до частоти появи, що спостерігалася при супутньому застосуванні тромболітичних засобів та гепарину з АСК.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): супутнє застосування клопідогрелю та напроксену збільшує кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкової кровотечі при застосуванні з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів циклооксигенази - 2 (ЦОГ-2), з клопідогрелем.

Одночасне застосування інших препаратів. Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

До препаратів, які є сильними та помірними інгібіторами CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, карбамазепін та ефавіренц.

Інгібітори протонної помпи (ІПП): Омепразол у дозі 80 мг 1 раз на добу, при супутньому застосуванні з клопідогрелем або в межах 12 годин між застосуваннями цих двох препаратів, знижував концентрацію активного метаболіту в крові на 45 % (навантажувальна доза) і 40 % (підтримувальна доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримувальна доза). Очікується, що в аналогічну взаємодію з клопідогрелем вступатиме і езомепразол. Як запобіжний захід не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол (див. розділ «Особливості застосування»).

Менш виражене зниження концентрацій метаболіту в крові спостерігалось при застосуванні пантопразолу або лансопразолу.

При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу концентрації активного метаболіту у плазмі зменшилися на 20 % (навантажувальна доза) та на 14 % (підтримувальна доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням середнього показника пригнічення агрегації тромбоцитів на 15 % та 11 % відповідно. Отримані результати вказують на можливість одночасного застосування клопідогрелю та пантопразолу.

Немає доказів того, що інші лікарські засоби, які зменшують продукування кислоти у шлунку, такі як H₂ – блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінована терапія з іншими лікарськими засобами: жодної клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при супутньому застосуванні клопідогрелю з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами не спостерігалось. Крім того, на фармакодинамічну

активність клопідогрелю супутнє застосування *фенобарбіталу*, *циметидину* або *естрогенів* практично не вплинуло.

Фармакокінетика *дигоксину* чи *теофіліну* не змінювалася при супутньому застосуванні з клопідогрелем. Антациди не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю. Карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9.

Фенітоїн і *толбутамід*, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9, можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

Лікарські засоби, які є субстратами ферменту CYP2C8. Було показано, що клопідогрель збільшує експозицію репаглініду у здорових добровольців. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що це збільшення експозиції репаглініду обумовлене інгібуванням ферменту CYP2C8 глюкуронідним метаболітом клопідогрелю. З огляду на ризик збільшення концентрацій в плазмі крові одночасне застосування клопідогрелю та лікарських засобів, які виводяться з організму переважно за допомогою метаболізму, опосередкованого ферментом CYP2C8 (наприклад, репаглілід, паклітаксел), потребує обережності.

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, даних щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають хворим на атеротромбоз, немає. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях клопідогрелю, застосовували інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GРІІ/ІІІа, без ознак клінічно значущої побічної дії.

Значно менша експозиція активного метаболіту клопідогрелю та зниження інгібування тромбоцитів було продемонстровано у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію (АРТ), підсилену ритонавіром або кобістатом). Незважаючи на те, що клінічна значимість цих даних є невизначеною, надійшли спонтанні повідомлення про ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували підсилену АРТ та пережили повторні оклюзійні події після усунення обструкції або перенесли тромботичні явища через навантажувальну схему лікування клопідогрелем. Експозиція клопідогрелю та середнє інгібування тромбоцитів можуть зменшуватися при одночасному застосуванні ритонавіру. Тому одночасне застосування клопідогрелю з посиленням АРТ не рекомендується.

Особливості застосування.

Кровотеча та гематологічні розлади. Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних дій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування лікарського засобу спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромботичні засоби, клопідогрель слід обережно застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну ІІ/ІІІа або нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи інгібітори ЦОГ-2, інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗС) або інші лікарські засоби, такі як пентоксифілін, застосування яких супроводжується підвищенням ризику геморагічних явищ. Необхідно уважно стежити за проявами у пацієнтів симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці та хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У випадку планового хірургічного втручання, що тимчасово не потребує застосування антитромботичних засобів, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції.

Пацієнтам слід повідомляти лікаря (у т. ч. стоматолога) про те, що вони застосовують клопідогрель, перед призначенням їм будь-якої операції чи перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж зазвичай, і що вони повинні повідомляти лікаря про кожен випадок незвичної (за місцем чи тривалістю) кровотечі.

Набута гемофілія. Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У разі підтвердженого ізольованого збільшення АЧТЧ (активованого часткового тромбoplastинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, потрібно розглянути питання про діагностування набутої гемофілії. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати лікування; застосування клопідогрелю слід припинити.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП). Дуже рідко спостерігалися випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно небезпечним станом, який може призводити до летального наслідку, і тому потребує негайного лікування, у тому числі і проведення плазмаферезу.

Нещодавно перенесений ішемічний інсульт. Через недостатність даних не рекомендується призначати клопідогрель у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту.

Субстрати ферменту CYP2C8. Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам, які отримують одночасно клопідогрель та лікарські засоби, що є субстратами ферменту CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові та менш виражений антитромботичний ефект. Зараз існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта.

Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19.

Перехресна гіперчутливість тієнопіридинів. Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну реактивність між тієнопіридинами (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення алергічних реакцій від легкого до важкого ступеня, таких як висип, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які в минулому мали алергічні реакції і/або гематологічні реакції на один тієнопіридин, мають підвищений ризик розвитку тієї ж або іншої реакції на інший тієнопіридин. Рекомендується моніторинг щодо наявності ознак гіперчутливості у пацієнтів з відомою алергією на тієнопіридини.

Порушення функції нирок. Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтам із порушенням функції нирок обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю.

Порушення функції печінки. Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та ризиком виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому

таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю.

Допоміжні речовини. Зилт® містить лактозу. Пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Зилт® містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Через відсутність даних про вплив клопідогрелю у період вагітності застосування лікарського засобу у період вагітності не рекомендується (застережний захід).

Досліди на тваринах не виявили прямого або опосередкованого негативного впливу на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток.

Годування груддю. Невідомо, чи проникає клопідогрель в грудне молоко людини, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Фертильність. Не було виявлено негативного впливу клопідогрелю на фертильність лабораторних тварин.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Клопідогрель не впливає або незначно впливає на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами.

Спосіб застосування та дози.

Клопідогрель призначати в дозі 75 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

Для пацієнтів з гострим коронарним синдромом:

– без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q) — лікування клопідогрелем розпочинають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою в дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування не встановлена. Дані клінічних досліджень свідчать на користь застосування схеми впродовж до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігається після 3 місяців терапії;

– із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST: клопідогрель призначають у дозі 75 мг 1 раз на добу, починаючи з навантажувальної дози 300 мг, у комбінації з АСК, з тромболітиками або без них. Лікування клопідогрелем пацієнтів віком від 75 років розпочинають без навантажувальної дози. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів та продовжувати, щонайменше, впродовж 4 тижнів. У цій групі пацієнтів користь від комбінації клопідогрелю з АСК понад 4 тижні не вивчалась.

Пацієнтам із фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу).

У випадку пропуску застосування дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було застосовувати чергову дозу, минуло менше 12 годин: пацієнт має негайно застосувати пропущену дозу, а наступну дозу вже застосувати у звичний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнт має приймати наступну чергову дозу у звичний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

Порушення функції нирок.

Терапевтичний досвід у пацієнтів із порушеннями функції нирок обмежений.

Порушення функції печінки.

Терапевтичний досвід у пацієнтів із помірними порушеннями функцій печінки через можливість виникнення геморагічного діатезу обмежений.

Діти.

Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років) — дослідження щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів не проводилися.

Передозування.

Передозування після застосування клопідогрелю може призвести до подовження часу кровотечі з подальшими ускладненнями. Лікування симптоматичне. Спеціального антидоту до клопідогрелю не існує. При необхідності негайної корекції подовженого часу кровотечі дію клопідогрелю можна усунути шляхом трансфузії тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

Клінічно значущі побічні дії, що спостерігалися у дослідженнях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT та ACTIVE-A, описані нижче. У дослідженні CAPRIE дія клопідогрелю у дозі 75 мг на добу загалом була порівнянною з дією АСК у дозі 325 мг на добу незалежно від віку, статі чи раси пацієнтів. Крім даних клінічних досліджень враховувались дані про побічні реакції під час застосування препарату у клінічній практиці.

Кровотеча була найпоширенішою побічною реакцією, що спостерігалася як у клінічних дослідженнях, так і у постмаркетингових дослідженнях, під час яких вона найчастіше виникала у перший місяць лікування.

У дослідженні CAPRIE у пацієнтів, які застосовували клопідогрель або АСК, загальна частота кровотечі становила 9,3 %. Частота виникнення тяжких випадків кровотеч була однаковою для клопідогрелю та АСК.

У дослідженні CURE не спостерігалось збільшення частоти виникнення значних кровотеч при застосуванні комбінації клопідогрель + АСК упродовж 7 днів після проведення операції аорто-коронарного шунтування у пацієнтів, які припинили лікування більш ніж за 5 днів до хірургічного втручання. У пацієнтів, які продовжували лікування продовж 5 днів до операції аорто-коронарного шунтування, частота виникнення цього явища становила 9,6 % у групі клопідогрель + АСК та 6,3 % у групі плацебо + АСК.

У дослідженні CLARITY спостерігалось загальне підвищення частоти виникнення кровотеч у групі, яка приймала клопідогрель + АСК порівняно з групою, яка отримувала плацебо + АСК. Частота виникнення тяжкої кровотечі була подібною в обох групах. Ця величина була стійкою у підгрупах пацієнтів, що відзначалися за початковими параметрами і типом фібринолітика або гепаринотерапії.

У дослідженні COMMIT загальна частота виникнення тяжких нецеребральних або церебральних кровотеч була низькою і подібною в обох групах.

У дослідженні ACTIVE-A частота виникнення значних кровотеч була вищою у групі, яка отримувала клопідогрель + АСК, порівняно з групою, яка отримувала плацебо + АСК (6,7 % проти 4,3 %). В обох групах значні кровотечі були переважно екстракраніального походження (5,3 % у групі клопідогрель + АСК, 3,5 % у групі плацебо + АСК), в основному шлунково-кишкові кровотечі (3,5 % проти 1,8 %). Спостерігалось збільшення кількості внутрішньочерепних кровотеч у групі клопідогрель + АСК порівняно з групою плацебо + АСК (1,4 % проти 0,8 %, відповідно). Між цими групами не було виявлено статистично достовірної різниці у частоті виникнення летальних кровотеч (1,1 % у групі клопідогрель + АСК та 0,7 % у групі плацебо + АСК), а також геморагічного інсульту (0,8 % та 0,6 % відповідно).

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці.

Побічні ефекти, які спостерігалися під час клінічних досліджень або при застосуванні лікарського засобу у клінічній практиці, наведено у таблиці нижче. Частота їх виникнення визначена таким чином: часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо визначити за наявними даними).

Для кожного класу системи органів побічні ефекти зазначені у порядку зниження їх тяжкості.

<i>Клас системи органів</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Рідко</i>	<i>Дуже рідко, частота невідома*</i>
З боку крові та лімфатичної системи		Тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія	Нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія
З боку імунної системи				Синдром Куніса (вазоспастична алергічна стенокардія/алергічний інфаркт міокарда) в зв'язку з реакцією гіперчутливості до клопідогрелю*, сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна гіперчутливість між тієнопіридинами (таких як тиклопідин, прасугрель), інсуліновий аутоімунний синдром який може призвести до тяжкої гіпоглікемії особливо у пацієнтів з підтипом HLA DRA4 (частіше в японській популяції)*
Психічні розлади				Галюцинації, сплутаність свідомості

<i>Клас системи органів</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Рідко</i>	<i>Дуже рідко, частота невідома*</i>
З боку нервової системи		Внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення		Зміна смакового сприйняття, агевзія
З боку органів зору		Крововилив в ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна)		
З боку органів слуху та лабіринту			Вертиго	
З боку судин	Гематома			Тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Носова кровотеча			Кровотечі респіраторних шляхів (кровохаркання, легенева кровотеча), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія
З боку шлунково-кишкового тракту	Шлунково-кишкова кровотеча діарея, абдомінальний біль, диспепсія	Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм	Ретроперитонеальний крововилив	Шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит
З боку гепатобіліарної системи				Гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки

<i>Клас системи органів</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Рідко</i>	<i>Дуже рідко, частота невідома*</i>
З боку шкіри та підшкірних тканин	Підшкірний крововилив	Висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура)		Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), ангіоневротичний набряк, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), еритематозне або ексfolіативне висипання, кропив'янка, екзема, плескатий лишай.
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз			Гінекомастія	
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини				Кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів		Гематурія		Гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові
Загальні розлади	Кровотеча у місці ін'єкції			Гарячка

<i>Клас системи органів</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Рідко</i>	<i>Дуже рідко, частота невідома*</i>
Зміни в результатах лабораторних дослідженнях		Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів		

* Інформація стосується «частота невідома».

Звіт про очікувані побічні реакції

Звітність про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції слід подавати відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла та вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/ KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

КРКА-Фарма д.о.о., Хорватія/ KRKA-FARMA d.o.o., Croatia.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/ Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

В. Холевца 20/Е, 10450 Ястребарско, Хорватія/ V. Hoļjevca 20/Е, 10450 Jastrebarsko, Croatia.