

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

**Зилт®
(Zyllt®)**

Склад:

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

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, поліетиленгліколь 6000, олія рицинова гідрогенізована.

Оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), тальк, пропіленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти. АТС B01A C04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Клопідогрель призначений з метою профілактики атеротромботичних явищ у дорослих:

У пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування в терміни від кількох днів до 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування в терміни від 7 днів до 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій.

У пацієнтів з 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);
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, в комбінації з АСК у пацієнтів, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого інгредієнта препарату.
- Тяжка печінкова недостатність.
- Гостра кровотеча, наприклад пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив.
- Спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози.
- Вагітність і період годування груддю.
- Дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та пацієнти літнього віку

Клопідогрель призначають у дозі 75 мг один раз на добу, незалежно від прийому їжі.

У 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 один 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 протягом до 12

місяців, а максимальний ефект спостерігається після 3 місяців терапії.

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

Порушення функції нирок

Терапевтичний досвід у пацієнтів з порушеннями функції нирок обмежений.

Порушення функції печінки

Терапевтичний досвід у пацієнтів з помірними порушеннями функції печінки через можливість виникнення геморагічного діатезу обмежений.

Побічні реакції.

Безпеку застосування клопідогрелю оцінювали за участю понад 42000 пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, включаючи понад 9000 пацієнтів, які лікувалися протягом 1 року чи більше. Клінічно значущі побічні реакції, що спостерігалися в дослідженнях CAPRIE, CURE, CLARITY та COMMIT, зазначені нижче. Застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу добре переносилося порівняно з АСК 325 мг на добу у дослідженні CAPRIE. Загальна переносимість клопідогрелю у цьому дослідженні була подібна до АСК, незалежно від віку, статі й раси. Додатково до досвіду клінічних досліджень, час від часу повідомляли про побічні реакції.

Кровотеча є найчастішою побічною реакцією, про яку повідомляли як у клінічних дослідженнях, так і протягом пост-маркетингового досвіду, більшою мірою протягом першого місяця лікування.

Під час дослідження CAPRIE, у пацієнтів, які отримували клопідогрель або АСК, загальна частота появи будь-якої кровотечі становила 9,3 %. Частота появи тяжких випадків становила 1,4 % для клопідогрелю та 1,6 % для АСК.

У дослідженні CURE відсоток значних кровотеч для клопідогрелю + АСК залежав від дози АСК (<100 мг: 2,6 %; 100–200 мг: 3,5 %; >200 мг: 4,9 %), як і відсоток значних кровотеч для плацебо + АСК (<100 мг: 2 %; 100–200 мг: 2,3 %; >200 мг: 4 %). Ризик кровотечі (що становила загрозу для життя, тяжка, незначна, інше) знизився протягом дослідження: 0–1 місяці (клопідогрель: 9,6 %; плацебо: 6,6 %), 1–3 місяці (клопідогрель: 4,5 %; плацебо: 2,3 %), 3–6 місяців (клопідогрель: 3,8 %; плацебо: 1,6 %), 6–9 місяців (клопідогрель: 3,2 %; плацебо: 1,5 %), 9–12 місяців (клопідогрель: 1,9 %; плацебо: 1 %). Не було значних кровотеч з клопідогрелем + АСК протягом 7 днів після операції з приводу коронарного шунтування у пацієнтів, які припинили терапію більш ніж за п'ять днів до операції (4,4 % клопідогрелю + АСК проти 5,3 % плацебо + АСК). У пацієнтів, які залишалися на терапії протягом п'яти днів до операції з приводу коронарного шунтування, відсоток появи явищ становив 9,6 % для клопідогрелю + АСК, та 6,3 % для плацебо + АСК.

Під час дослідження CLARITY було загальне збільшення кровотеч у групі прийому клопідогрелю + АСК (17,4 %) проти групи прийому плацебо + АСК (12,9 %). Частота появи значних кровотеч була близькою серед груп (1,3 % проти 1,1 % відповідно для груп прийому клопідогрель + АСК та плацебо + АСК). Ця величина була стійкою у підгрупах хворих, що відзначалися за висхідними параметрами і типом фібринолітичного або гепаринового лікування.

Під час дослідження COMMIT загальна частота нецеребральних тяжких кровотеч або церебральних кровотеч була низькою та подібною в обох групах (0,6 % проти 0,5 % відповідно в групах прийому клопідогрель + АСК та плацебо + АСК).

Побічні ефекти, що виникли як протягом клінічних досліджень, і про які повідомлялося протягом застосування, наведені нижче в таблиці та класифіковані в наступні групи згідно з їх частотою:

- дуже часто $\geq 1/10$,
- часто $> 1/100, < 1/10$,
- нечасто $> 1/1\ 000, < 1/100$,
- рідко $> 1/10\ 000, < 1/1\ 000$,

- дуже рідко < 10 000, невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Частота побічних явищ показана у порядку зниження серйозності по системах організму:

Система організму	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Кров та лімфатична система		Тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія	Нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, анемія
Імунна система				Сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції
Психіатричні порушення				Галюцинації, сплутаність свідомості
Нервова система		Внутрішньочерепнікрової течії (у деяких випадках – з летальним кінцем), головний біль, парестезія, запаморочення		Зміна смакового сприйняття
Патологія очей		Кровотеча в ділянці ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна)		
Патологія вуха та лабіринту			Вертиго	
Судинні розлади	Гематома			Тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Носова кровотеча			Кровотечі респіраторного шляху (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт

Шлунково-кишкові розлади	Шлунково-кишкові кровотечі, діарея, абдомінальний біль, диспепсія	Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм	Ретроперитонеальний крововилив	Шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним кінцем, панкреатит, коліт (виразковий чи лімфоцитарний), стоматит
Гепато-біліарна система				Гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки
Шкіра та підшкірна клітковина	Підшкірний крововилив	Висип, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура)		Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, еритематозний висип, кропив'янка, екзема, червоний плесканий лишай
Кістково-м'язова система, сполучна та кісткова тканини				Кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія
Нирки та сечовидільна система		Гематурія		Гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові
Загальний стан та реакції у місці введення	Кровотечі у місці ін'єкції			Гарячка
Лабораторні дослідження		Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів		

Передозування.

Передозування після застосування клопідогрелю може призвести до подовження часу кровотечі з

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

наступними ускладненнями.

Лікування симптоматичне. Спеціального антидоту до клопідогрелю не існує. При необхідності негайної корекції подовженого часу кровотечі, дію клопідогрелю можна усунути шляхом трансфузії тромбоцитарної маси.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність даних про вплив клопідогрелю протягом вагітності, застосування клопідогрелю під час вагітності не рекомендується. Дослідження на тваринах не вказують на прямі або опосередковані шкідливі ефекти відносно вагітності, розвитку ембріону/плода, пологів чи постнатального розвитку.

Невідомо, чи виділяється клопідогрель з грудним молоком людини. Дослідження на тваринах показали, що клопідогрель виділяється з грудним молоком. Не рекомендується застосовувати клопідогрель у період годування груддю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування клопідогрелю дітям та підліткам не вивчалися.

Особливі заходи безпеки.

Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних дій слід негайно провести загальний аналіз крові та/або інші відповідні аналізи, не дивлячись на те, чи виникають протягом курсу лікування клінічні симптоми, що вказують на кровотечу. Як і інші антитромбоцитарні лікарські засоби, клопідогрель слід застосовувати з обережністю пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, операції або інших патологічних станів, а також пацієнтам, які приймають АСК, гепарин, інгібітори глікопротеїну ІІb/ІІІa або нестероїдні протизапальні препарати, зокрема інгібітори ЦОГ-2. Необхідно уважно стежити за будь-якими проявами кровотечі, включаючи приховану кровотечу, особливо протягом перших тижнів лікування та/або після інвазивних процедур на серці та операції. Супутній прийом клопідогрелю з пероральними коагулянтами не рекомендується, оскільки може збільшитись інтенсивність кровотеч.

У випадку планової операції, якщо протитромботичний ефект є тимчасово небажаним, прийом клопідогрелю слід припинити за 7 днів до хірургічного втручання. Пацієнти мають проінформувати лікарів та стоматологів, що вони приймають клопідогрель, перед плануванням будь-яких оперативних втручань та перед прийомом будь-якого нового лікарського препарату. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його обережно застосовують пацієнтам, які мають ураження зі схильністю до кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

Пацієнтів слід попередити, що при прийомі клопідогрелю (окремо або в комбінації з ASA), кровотеча може зупинитися пізніше, ніж зазвичай, та що їм необхідно повідомити лікаря про кожен випадок незвичної (за місцем чи тривалістю) кровотечі.

Особливості застосування.

Дуже рідко спостерігалися випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) після застосування клопідогрелю, іноді після його короткочасного застосування. Вона супроводжувалася тромбоцитопенією та гемолітичною анемією з мікроангіопатіями, неврологічними проявами, дисфункцією нирок або лихоманкою. ТТП є потенційно летальним станом, що потребує негайного лікування, зокрема плазмаферезом.

Через недостатність даних клопідогрель не рекомендується протягом перших 7 днів після гострого ішемічного інсульту.

Клінічний досвід лікування клопідогрелем пацієнтів з порушеннями функції нирок обмежений, тому таким хворим препарат призначають з обережністю.

Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними порушеннями функції печінки обмежений, оскільки можливе виникнення геморагічного діатезу. Тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю.

Пацієнтам з рідкою спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або

порушенням мальабсорбції глюкози-галактози не можна застосовувати цей препарат.

Препарат містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричинити розлад шлунку або діарею.

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

Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти: супутній прийом клопідогрелю з пероральними коагулянтами не рекомендується, оскільки може збільшитись інтенсивність кровотеч.

Інгібітори глікопротеїну Пб/Ша: клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, операції або інших патологічних станів, які застосовують інгібітори глікопротеїну Пб/Ша.

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 супутній прийом 500 мг АСК двічі на добу протягом одного дня не викликав значного збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою з підвищенням ризику кровотечі, супутній прийом цих препаратів потребує обережності. Однак є повідомлення, що клопідогрель та АСК приймалися паралельно протягом періоду до одного року.

Гепарин: у клінічному дослідженні, проведеному за участю здорових людей, клопідогрель не потребував зміни дози гепарину та не змінював вплив гепарину на коагуляцію. При одночасному застосуванні гепарин не мав ніякого впливу на пригнічення агрегації тромбоцитів, викликаного клопідогрелем. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та гепарином із підвищенням ризику кровотечі, супутній прийом цих препаратів потребує обережності.

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

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): у клінічному дослідженні, проведеному на здорових добровольцях, супутній прийом клопідогрелю та напроксену збільшував кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через недостатність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкової кровотечі при застосуванні з усіма НПЗП. Тому, необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ 2, з клопідогрелем.

Комбінована терапія з іншими лікарськими засобами: був проведений ряд інших клінічних досліджень з клопідогрелем та іншими супутніми лікарськими препаратами для вивчення потенційних фармакодинамічних та фармакокінетичних взаємодій. Жодної клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при супутньому прийомі клопідогрелю з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами не спостерігалось. Крім того, на фармакодинамічну активність клопідогрелю супутній прийом *фенобарбіталу*, *циметидину* або *естрогенів* практично не вплинув.

Фармакокінетика *дигоксину* чи *теофіліну* не змінювалася при супутньому прийомі з клопідогрелем. Антациди не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Дані з досліджень мікросом печінки людини свідчать про те, що карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це може потенційно підвищувати в плазмі рівні таких лікарських засобів як *фенітоїн* і *толбутамід* та НПЗП, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9. Дані з дослідження CAPRIE свідчать, що *фенітоїн* і *толбутамід* можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

Крім інформації про взаємодію зі специфічними лікарськими препаратами, наведеної вище,

дослідження щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають пацієнтам з атеротромботичною хворобою, не проводились. Однак пацієнти, включені до клінічних досліджень з клопідогрелем, отримували різноманітні супутні лікарські препарати, включаючи діуретики, бетаблокатори, інгібітори ангіотензин-І-перетворюючого ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa без ознак клінічно значущої побічної дії.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоциту 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 незворотно 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 в середньому через 5 днів після припинення лікування.

Фармакокінетика. Після повторного перорального прийому дози 75 мг на добу клопідогрель швидко абсорбується. Однак концентрація основної сполуки в плазмі дуже низька та через 2 години після прийому не досягає межі вимірювання (0,00025 мг/л). Абсорбція становить принаймні 50 %, виходячи з рівня метаболітів клопідогрелю, що виводяться з сечею.

Клопідогрель швидко метаболізується в печінці. Його основний метаболіт (карбоксильне похідне) є неактивним і становить 85 % циркулюючої в плазмі сполуки. Максимальна концентрація даного метаболіту в плазмі (близько 3 мг/л після застосування повторних пероральних доз 75 мг) спостерігається приблизно через годину після прийому.

Клопідогрель є попередником діючої речовини. Його активний метаболіт (тіолове похідне) утворюється шляхом окислення клопідогрелю в 2-оксо-клопідогрель із подальшим гідролізом. Окислювальна реакція регулюється переважно ізоферментами цитохрому P450 2B6 і 3A4 та меншою мірою – 1A1, 1A2 і 2C19. Активний тіоловий метаболіт, який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами тромбоцитів, пригнічуючи агрегацію тромбоцитів. Цей метаболіт у плазмі не виявляється.

Кінетика основного циркулюючого метаболіту має лінійну залежність (підвищення концентрації в плазмі пропорційно до дози) у межах доз від 50 до 150 мг клопідогрелю.

Клопідогрель та основний циркулюючий метаболіт зворотно зв'язуються з білками людської плазми *in vitro* (98 % і 94 % відповідно). Зв'язування не насичується *in vitro* у широкому діапазоні концентрацій.

Після застосування пероральної дози клопідогрелю з позначкою ¹⁴C близько 50 % препарату виділяється з сечею та приблизно 46% з калом протягом 120 годин після прийому. Період напіввиведення головного циркулюючого метаболіту становить 8 годин після одноразового й повторного прийому.

Концентрації основного циркулюючого метаболіту у плазмі крові при застосуванні 75 мг клопідогрелю на добу були нижче у пацієнтів з тяжкими захворюваннями нирок (кліренс креатиніну від 5 до 15 мл/хв) порівняно з особами з захворюванням нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) і з рівнями, що спостерігалися в інших дослідженнях у здорових осіб. Хоча пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було нижче (25 %), ніж спостерігалось у здорових осіб, подовження тривалості кровотечі було таким самим, як у здорових осіб, які приймали 75 мг клопідогрелю на добу.

Крім того, клінічна переносимість була доброю в усіх пацієнтів.

Фармакокінетика і фармакодинаміка клопідогрелю визначалися під час досліджень з однократними та повторними дозами з залученням як здорових осіб, так і хворих на цироз (за шкалою Child-Pugh клас А або В). Застосування добових доз 75 мг клопідогрелю протягом 10 днів було безпечним і добре переносилося. Максимальна концентрація клопідогрелю як при одноразовій дозі, так і у стані рівноваги була у багато разів вищою у хворих на цироз, ніж у здорових осіб. Однак рівні головного циркулюючого метаболіту у плазмі, а також дія клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів і тривалість кровотеч були порівнянними в обох цих групах.

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. 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.

КРКА ФАРМА, д.о.о., ДПЦ Ястребарско, Цветковичи бб, Хорватія.

Місцезнаходження. Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

Цветковичи бб, 10450 Ястребарско, Хорватія.