

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРОМБОНЕТ®
(TROMBONET)

Склад:

діюча речовина clopidogrel;

1 таблетка містить клопідогрелю бісульфату (клопідогрелю гідросульфат) 97,875 мг у перерахуванні на клопідогрель 75 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна (101), крохмаль кукурудзяний, олія рицинова гідрогенізована, макрогол 6000, магнію стеарат;

склад оболонки: гідроксипропілметилцелюлоза (5), титану діоксид (Е 171), макрогол 6000, кандурин (срібний блиск), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою темного рожевого кольору з перламутровим відтінком.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТХВ01А С04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоцита та подальшу активацію комплексу GРІІb/ІІІа під дією АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів. Для утворення активної інгібіції агрегації тромбоцитів необхідна біотрансформація клопідогрелю. Клопідогрель також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненим АДФ.

Клопідогрель необоротно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що увійшли у взаємодію з клопідогрелем, змінюються до кінця їх життєвого циклу. Нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

Фармакодинамічні ефекти. З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг препарату 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 тривалість кровотечі повертаються до початкового рівня у середньому через 5 днів після припинення лікування.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому разової та багаторазових кратних доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середні пікові концентрації у плазмі незміненого клопідогрелю (близько 2,2-2,5 нг/мл після однократної дози 75 мг перорально) досягалися приблизно через 45 хвилин після прийому дози. Абсорбція становить не менше 50 % за даними екскреції метаболітів клопідогрелю із сечею.

Розподіл. Клопідогрель та основний (неактивний) метаболіт, що циркулює в крові, *in vitro* оборотно зв'язуються з білками плазми 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), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому Р450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолове похідне – активний метаболіт. *In vitro* цей метаболічний шлях опосередкований ферментами СYP3A4, СYP2C19, СYP1A2 та СYP2B6. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолове похідне), який був виділений *in vitro*, швидко та незворотно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів.

Виведення. Через 120 годин після прийому внутрішньо міченого ¹⁴C-клопідогрелю у людини приблизно 50 % мітки виводилося із сечею і близько 46 % із калом. Після перорального прийому разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить близько 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіта, що циркулює в крові, становить 8 годин після однократного і багатократного застосування препарату.

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 функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідають нефункціонуючому метаболізму. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 є відповідальними за більшість алелей, що ослаблюють функцію, 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. Існують тести, які дозволяють визначити генотип CYP2C19.

Особливі категорії пацієнтів. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю не досліджувалася у нижчезазначених особливих категоріях пацієнтів.

Ниркова недостатність. Після регулярного застосування 75 мг клопідогрелю на добу пацієнтами із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5-15 мл/хв) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %) порівняно із таким же ефектом у здорових добровольців, а час кровотечі був подовжений майже так само, як і у здорових добровольців, які отримували 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість була хорошою в усіх пацієнтів.

Печінкова недостатність. Після регулярного прийому 75 мг клопідогрелю на добу впродовж 10 днів пацієнтами із тяжкою печінковою недостатністю інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було таким самим, як і у здорових добровольців. Середнє подовження часу кровотечі також було однаковим в обох групах.

Расова приналежність. Поширеність алелей CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється залежно від расової/етнічної приналежності. Існують обмежені дані стосовно пацієнтів монголоїдної раси, які дають змогу оцінити клінічне значення генотипування CYP з точки зору клінічних результатів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

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

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з 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 препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування препарату Тромбонет[®] з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). 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.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів П₂/П₃. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори глікопротеїнових рецепторів П₂/П₃ (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторної дії клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК 2 рази на добу протягом одного дня не спричиняло значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю.

Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, клопідогрель і АСК сумісно застосовували до 1 року.

Гепарин. Одночасне застосування з клопідогрелем не потребувало корекції дози гепарину та не змінювало дію гепарину на коагуляцію, інгібуючу дію клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітичні засоби. Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та гепарину була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота розвитку клінічно значущих кровотеч була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину з АСК.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

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.

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. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін та хлорамфенікол.

Інгібітори протонної помпи (ІПП). Омепразол у дозі 80 мг 1 раз на добу, при супутньому застосуванні з клопідогрелем або в межах 12 годин між прийомами цих двох препаратів, знижував концентрацію активного метаболіту у крові на 45 % (навантажувальна доза) і 40 % (підтримуюча доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримуюча доза). Очікується, що в аналогічну взаємодію з клопідогрелем вступатиме і езомепразол. Є суперечливі дані стосовно клінічних наслідків цих фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних подій. Як запобіжний захід не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол (див. розділ «Особливості застосування»).

Менш виражене зниження концентрацій метаболіту у крові спостерігалось при застосуванні пантопризолу або лансопризолу.

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

Немає доказів того, що інші лікарські засоби, які зменшують продукування кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H₂-блокатори (за винятком циметидину, який є інгібітором CYP2C9) або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася практично незміненою при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом* та *естрогеном*.

Фармакокінетичні властивості *дигоксину* або *теофіліну* не змінювалися при одночасному застосуванні з клопідогрелем.

Антацидні засоби не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю.

Карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це може потенційно підвищувати рівні у плазмі таких лікарських засобів як *фенітоїн* і *толбутамід* та *НПЗП*, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9. Незважаючи на це, результати дослідження CAPRIE свідчать, що фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

При одночасному застосуванні клопідогрелю з іншими препаратами, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa, клінічно значущих побічних ефектів не спостерігалось.

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 препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі. Як і інші антитромботичні засоби, клопідогрель слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи інгібітори ЦОГ-2. Необхідно уважно стежити за проявами у хворих 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 антитромбоцитарних засобів, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у т.ч. стоматолога) про те, що вони приймають 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).

Хворих 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.

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.

Набута гемофілія. Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого збільшення АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання про діагностування набутої гемофілії повинно бути розглянуто. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої

гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати лікування, застосування клопідогрелю повинно бути припинено.

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

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 антитромбоцитарний ефект. 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехресна реактивність поміж тієнопіридинів. Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну реактивність поміж тієнопіридинів. Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до важких алергічних реакцій, таких як висип, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які мали в анамнезі алергічні реакції та/або гематологічні реакції на один тієнопіридин, можуть мати підвищений ризик розвитку тієї ж або іншої реакції на інший тієнопіридин. Моніторинг на перехресну реактивність рекомендується.

Порушення функції нирок. Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки. Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини. Оскільки Тромбонет[®] містить лактозу, пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Тромбонет[®] містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

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

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Тромбонет[®] годування груддю слід припинити.

Фертильність. Під час досліджень на лабораторних тваринах не було виявлено негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

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

Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та хворі літнього віку. Тромбонет[®] призначати по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування вищих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень клопідогрелю свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

У хворих із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від застосування комбінації клопідогрелю з АСК понад 4 тижні при цьому захворюванні не вивчалися.

Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель слід 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 дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин: пацієнт має негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати 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.

Ниркова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти та підлітки. Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності препарату у даній віковій категорії.

Діти.

Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності препарату в даній віковій категорії.

Передозування.

При передозуванні клопідогрелю може спостерігатися подовження часу кровотечі з подальшими ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

Лікування: антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. При необхідності негайного корегування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена шляхом переливання тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, парастезії, внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), зміна смакового сприйняття.

Психіатричні порушення: галюцинації, сплутаність свідомості.

З боку органів зору: кровотеча в ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна).

З боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

З боку судинної системи: 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, еозинофільна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: 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 наслідком, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит.

З боку гепатобіліарної системи: гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: підшкірний крововилив, висип, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура), бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, макулопапульозний, еритематозний або ексфолюативний висип, кропив'янка, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозна висипка з еозинофілією та системними проявами (DRESS синдром), екзема, плесканий лишай.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

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, гранулоцитопенія, анемія, набута гемофілія А.

З боку імунної системи: сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна гіперчутливість поміж тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок та сечовидільної системи: гематурія, гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

Загальні розлади та місцеві реакції: кровотечі у місці ін'єкції, гарячка.

Лабораторні показники: подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 1 або 3, або 6, або 8 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ТРОМБОНЕТ (TROMBONET)

Состав:

действующее вещество: clopidogrel;

1 таблетка содержит клопидогреля бисульфата (клопидогреля гидросульфат) 97,875 мг в пересчете на клопидогрель 75 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (101), крахмал кукурузный, масло касторовое гидрогенизированное, макрогол 6000, магния стеарат;

состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (5), титана диоксид (Е 171), макрогол 6000, кандурин (серебряный блеск), железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой темного розового цвета с перламутровым оттенком.

Фармакотерапевтическая группа. Антитромботические средства.

Код АТХВ01А С04.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия. Клопидогрель селективно угнетает связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецептором на поверхности тромбоцита и дальнейшую активацию комплекса GРIІb/ІІа под действием АДФ и таким образом угнетает агрегацию тромбоцитов. Для образования активной ингибиции агрегации тромбоцитов необходима биотрансформация клопидогреля. Клопидогрель также угнетает агрегацию тромбоцитов, индуцированную другими агонистами, путем блокирования повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. Клопидогрель необратимо модифицирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Таким образом, тромбоциты, которые вступили во взаимодействие с клопидогрелем, изменяются до конца их жизненного цикла. Нормальная функция тромбоцитов восстанавливается со скоростью, которая соответствует скорости обновления тромбоцитов.

Фармакодинамические эффекты. С первого дня применения в повторных суточных дозах 75 мг препарата выявляется существенное замедление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это действие прогрессивно усиливается и стабилизируется между 3 и 7 днями. При стабильном состоянии средний уровень угнетения агрегации под действием суточной дозы 75 мг составляет от 40 % до 60 %. Агрегация тромбоцитов и длительность кровотечения возвращаются к начальному уровню в среднем через 5 дней после прекращения лечения.

Фармакокинетика.

Всасывание. После перорального приема разовой и многократных кратных доз 75 мг в сутки клопидогрель быстро всасывается. Средние пиковые концентрации в плазме неизмененного клопидогреля (около 2,2-2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг перорально) достигались приблизительно через 45 минут после приема дозы. Абсорбция составляет не менее 50 % по данным экскреции метаболитов клопидогреля с мочой.

Распределение. Клопидогрель и основной (неактивный) метаболит, циркулирующий в крови, *in vitro* обратимо связывается с белками плазмы человека (98 % и 94 % соответственно). Эта связь остается ненасыщенной *in vitro* в пределах широкого диапазона концентраций.

Метаболизм. Клопидогрель экстенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* существует два основных пути его метаболизма: один осуществляется с участием эстераз и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (которое составляет 85 % от всех метаболитов, циркулирующих в плазме), а в другом задействованы ферменты системы цитохрома Р450. Сначала клопидогрель превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрель. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловое производное – активный метаболит. *In vitro* этот метаболический путь опосредован ферментами СYP3A4, СYP2C19, СYP1A2 и СYP2B6. Активный метаболит клопидогреля (тиоловое производное), который был выделен *in vitro* быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, тем самым предотвращая агрегацию тромбоцитов.

Выведение. Через 120 часов после приема внутрь меченного ¹⁴С-клопидогреля у человека около 50 % метки выводилось с мочой и около 46 % – с калом. После перорального приема разовой дозы 75 мг период полувыведения клопидогреля составляет около 6 часов. Период полувыведения основного (неактивного) метаболита, циркулирующего в крови, составляет 8 часов после однократного и многократного приема препарата.

Фармакогенетика. СYP2C19 принимает участие в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля и антитромбоцитарные эффекты, по данным измерения агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются в зависимости от генотипа СYP2C19. Аллель СYP2C19*1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, тогда как аллели СYP2C19*2 и СYP2C19*3 соответствуют нефункционирующему метаболизму. Аллели СYP2C19*2 и СYP2C19*3 ответственны за большинство аллелей, которые ослабляют функцию, у пациентов европеоидной (85 %) и монголоидной (99 %) рас со сниженным метаболизмом. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или ослабленным метаболизмом,

встречаются значительно реже. К ним относятся CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент со сниженным метаболизмом имеет два нефункциональных аллеля, как отмечено выше. Согласно опубликованным данным генотипы CYP2C19, которые соответствуют снижению метаболизма, встречаются у 2 % пациентов европеоидной расы, 4 % пациентов негроидной расы и 14 % пациентов китайской национальности. Существуют тесты, которые позволяют определить генотип CYP2C19.

Особые категории пациентов. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля не исследовалась в следующих особых категориях пациентов.

Почечная недостаточность. После регулярного приема 75 мг клопидогреля в сутки пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выраженным (25 %) в сравнении с таким же эффектом у здоровых добровольцев, а время кровотечения было увеличено практически также, как и у здоровых добровольцев, получавших 75 мг клопидогреля в сутки. Клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

Печёночная недостаточность. После регулярного приема 75 мг клопидогреля в сутки на протяжении 10 дней пациентами с тяжелой печеночной недостаточностью ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых лиц. Среднее удлинение времени кровотечения также было одинаковым в обеих группах.

Расовая принадлежность. Распространенность аллелей CYP2C19, которые вызывают промежуточную и слабую метаболическую активность CYP2C19, отличается в зависимости от расовой/этнической принадлежности. Существуют ограниченные данные о пациентах монголоидной расы, которые позволяют оценить клиническое значение генотипирования CYP с точки зрения клинических результатов.

Клинические характеристики.

Показания.

Профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:

- у больных, перенесших инфаркт миокарда (начало лечения – через несколько дней, но не позже чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения – через 7 дней, но не позже чем через 6 месяцев после возникновения), или у которых диагностировано заболевание периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей);
- у больных с острым коронарным синдромом:
 - с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе у пациентов, которым был установлен стент в ходе проведения чрезкожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой;
 - с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (у больных, получающих стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий.

Клопидогрель в комбинации с АСК показан взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, которые имеют по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий, у которых существуют противопоказания к лечению антагонистами витамина К (АВК) и которые имеют низкий риск возникновения кровотечений, для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, в том числе и инсульта.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из компонентов препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Острое кровотечение (например, пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Пероральные антикоагулянты. Одновременное применение препарата Тромбонет с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, так как такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения (см. раздел «Особенности применения»). Хотя применение клопидогреля в дозе 75 мг в сутки не изменяет фармакокинетический профиль S-варфарина или международное нормализованное соотношение (МНС) у пациентов, которые в течение длительного времени получают лечение варфарином, одновременное применение клопидогреля и варфарина увеличивает риск кровотечения в связи с

существованием независимого влияния на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Клопидогрель следует с осторожностью назначать пациентам, которые применяют ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (см. раздел «Особенности применения»).

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибиторное действие клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрель усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако одновременное применение 500 мг АСК 2 раза в сутки на протяжении одного дня не вызывало значимого увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие приема клопидогреля. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»). Несмотря на это, клопидогрель и АСК принимали совместно на протяжении до 1 года.

Гепарин. Одновременное применение с клопидогрелем не требовало коррекции дозы гепарина и не изменяло действие гепарина на коагуляцию, ингибирующее действие клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства. Безопасность одновременного применения клопидогреля, фибриноспецифичных или фибринонеспецифичных тромболитических агентов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина с АСК.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Одновременное применение клопидогреля и напроксена увеличивало количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия исследований по взаимодействию препарата с другими НПВП на данное время не выяснено, во зрастает ли риск желудочно-кишечных кровотечений при применении со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в частности ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем (см. раздел «Особенности применения»).

Ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС). ИОЗС имеют влияние на активацию тромбоцитов и увеличивают риск кровотечения, поэтому сопутствующее применение ИОЗС с клопидогрелем следует проводить с осторожностью.

Одновременное применение других препаратов. Поскольку клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, вероятнее всего, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме. Клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). К препаратам, угнетающим активность CYP2C19, относятся омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП). Омепразол в дозе 80 мг 1 раз в сутки, при совместном применении с клопидогрелем или в пределах 12 часов между приемами этих двух препаратов, снижал концентрацию активного метаболита в крови на 45 % (нагрузочная доза) и 40 % (поддерживающая доза). Это снижение сопровождалось уменьшением угнетения агрегации тромбоцитов на 39 % (нагрузочная доза) и 21 % (поддерживающая доза). Ожидается, что в аналогичное взаимодействие с клопидогрелем будет вступать и эзомепразол.

Существуют разноречивые данные относительно клинических последствий этих фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий. В качестве меры предосторожности не следует одновременно с клопидогрелем применять омепразол или эзомепразол (см. раздел «Особенности применения»).

Менее выраженное снижение концентраций метаболита в крови наблюдалось при применении пантопразола или лансопразола.

При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки плазменные концентрации активного метаболита уменьшились на 20 % (нагрузочная доза) и на 14 % (поддерживающая доза). Это сужение сопровождалось уменьшением среднего показателя угнетения агрегации тромбоцитов на 15 % и 11 % соответственно. Полученные результаты указывают на возможность одновременного применения клопидогреля и пантопразола.

Нет доказательств того, что другие лекарственные средства, которые уменьшают продуцирование кислоты в желудке, такие как, например, H₂-блокаторы (за исключением циметидина, который является ингибитором CYP2C9) или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля.

Комбинация с другими лекарственными средствами. Клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогреля одновременно с *атенололом*, *нифедипином* или с обоими препаратами выявлено не было. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля оставалась практически неизменной при одновременном применении с *фенобарбиталом* и *эстрогеном*.

Фармакокинетические свойства *дигоксина* или *теофиллина* не изменялись при одновременном применении с клопидогрелем.

Антацидные средства не влияли на уровень абсорбции клопидогреля.

Карбоксильные метаболиты клопидогреля могут угнетать активность цитохрома P450 2C9. Это может потенциально повышать уровни в плазме таких лекарственных средств как *фенитоин* и *толбутамид* и *НПВП*, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450 2C9. Несмотря на это, результаты исследований CAPRIE свидетельствуют, что фенитоин и толбутамин можно безопасно применять одновременно с клопидогрелем.

При одновременном применении клопидогреля с другими препаратами, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, средства, снижающие уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства, и антагонисты GPIIb/IIIa, клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось.

Особенности применения.

Кровотечение и гематологические нарушения. Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных действий следует немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдаются симптомы, свидетельствующие о возможности кровотечения. Как и другие антитромботические средства, клопидогрель следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или нестероидных противовоспалительных препаратов, включая ингибиторы ЦОГ-2. Необходимо внимательно следить за проявлениями у больных симптомов кровотечения, в том числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце и хирургических вмешательств.

Одновременное применение клопидогреля с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае планового хирургического вмешательства, временно не требующего применения антитромбоцитарных средств, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции.

Пациенты должны сообщать врачу (в том числе стоматологу) о том, что они принимают клопидогрель, перед назначением им какой-либо операции или перед применением нового лекарственного средства.

Клопидогрель увеличивает длительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

Больных следует предупредить, что во время лечения клопидогрелем (отдельно или в комбинации с АСК) кровотечение может останавливаться позже, чем обычно, и что они должны сообщать врачу о каждом случае необычного (по месту или продолжительности) кровотечения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Очень редко наблюдались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) после применения клопидогреля, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП является потенциально опасным состоянием, которое может приводить к летальному исходу, и поэтому требует немедленного лечения, в том числе и проведения плазмафереза.

Приобретенная гемофилия. Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после применения клопидогреля. В случаях подтвержденного изолированного увеличения АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), которое сопровождается или не сопровождается кровотечением, вопрос о диагностике приобретенной гемофилии должен быть рассмотрен. Пациенты, с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать лечение, применение клопидогреля должно быть прекращено.

Недавно перенесенный ишемический инсульт. Из-за недостаточности данных не рекомендуется назначать клопидогрель в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: у пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме крови и менее выраженный антитромбоцитарный эффект. Существуют тесты, которые дают возможность выявить генотип CYP2C19 у пациента.

Поскольку клопидогрель превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP2C19, применение препаратов, снижающих активность этого фермента, вероятнее всего, приведет к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме крови. Однако клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры предосторожности следует избегать одно временного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перекрестная реактивность между тиенопиридинами. Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе гиперчувствительности к другим тиенопиридинам (таким как тиклопидин, прасугрель), потому что были сообщения о перекрестной реактивности между тиенопиридинами. Применение тиенопиридинов может привести к возникновению от легких до тяжелых аллергических реакций, таких как сыпь, отек Квинке, или гематологических реакций, таких как тромбоцитопения и нейтропения.

Пациенты, которые имели в анамнезе аллергические реакции и/или гематологические реакции на один тиенопиридин, могут иметь повышенный риск развития этой же или другой реакции на другой тиенопиридин. Мониторинг на перекрестную реактивность рекомендуется.

Нарушения функции почек. Терапевтический опыт применения клопидогреля пациентам с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушения функции печени. Опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен, поэтому таким больным клопидогрель следует назначать с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Вспомогательные вещества. Поскольку Тромбонет содержит лактозу, пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Тромбонет содержит масло касторовое гидрогенизированное, которое может вызывать расстройство желудка и диарею.

Применение в период беременности и кормления грудью.

В связи с отсутствием клинических данных о применении клопидогреля в период беременности не желательно назначать препарат беременным женщинам (мера предосторожности).

Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного негативного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие.

Неизвестно, экскретируется ли клопидогрель в грудное молоко. В исследованиях на животных было показано, что он экскретируется в грудное молоко, поэтому во время лечения препаратом Тромбонет кормление грудью следует прекратить.

Фертильность. Во время исследований на лабораторных животных не было выявлено негативного влияния клопидогреля на фертильность.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Клопидогрель не влияет или имеет незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Взрослые и больные пожилого возраста. Тромбонет назначать по 75 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

У больных с острым коронарным синдромом без подъема сегментаST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение клопидогрелем начинать с одноразовой нагрузочной дозы 300 мг, а потом продолжать в дозе 75 мг 1 раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз АСК повышает риск кровотечений, рекомендуется не превышать дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг. Оптимальная длительность лечения формально не установлена. Результаты клинических исследований клопидогреля свидетельствуют в пользу применения препарата до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

У больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегментаST клопидогрель назначать по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с одноразовой нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, с применением тромболитических препаратов или без них. Лечение больных старше 75 лет начинать без нагрузочной дозы клопидогреля. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать по крайней мере 4 недели. Пользу от применения комбинации клопидогреля с АСК более 4 недель при этом заболевании не изучали.

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрель следует применять в однократной суточной дозе 75 мг. Совместно с клопидогрелем следует начать и продолжать применение АСК (в дозе 75-100 мг в сутки).

В случае пропуска дозы:

- если с момента, когда необходимо было принимать очередную дозу, прошло менее 12 часов: пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а последующую дозу уже принимать в обычное время;
- если прошло более 12 часов, пациент должен принимать следующую очередную дозу в обычное время и не удваивать дозу с целью компенсации пропущенной дозы.

Почечная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с почечной недостаточностью ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность. Терапевтический опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Дети и подростки. Клопидогрель не следует применять детям, поскольку нет данных об эффективности препарата в данной возрастной категории.

Дети.

Клопидогрель не следует применять детям, поскольку нет данных об эффективности препарата в данной возрастной категории.

Передозировка.

При передозировке клопидогреля может наблюдаться удлинение времени кровотечения с дальнейшими осложнениями. В случае возникновения кровотечения рекомендуется симптоматическое лечение.

Лечение: антидот фармакологической активности клопидогреля неизвестен. При необходимости срочной коррекции удлиненного времени кровотечения действие клопидогреля может быть прекращено путем переливания тромбоцитарной массы.

Побочные реакции.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезии, внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях – с летальным исходом), изменение вкусового восприятия.

Психиатрические нарушения: галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны органов зрения: кровотечение в область глаза (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное).

Со стороны органов слуха и лабиринта: вертиго.

Со стороны сосудистой системы: гематома, тяжелое кровоизлияние, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения: носовое кровотечение, кровотечения респираторного пути (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечные кровотечения, диарея, абдоминальная боль, диспепсия, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм, ретроперитонеальное кровоизлияние, желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (в частности язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Со стороны гепатобилиарной системы: острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: подкожное кровоизлияние, сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура), буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), ангионевротический отек, макулопапулезная, эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, медикаментозный синдром гиперчувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром), экзема, плоский лишай.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, лейкоцитопения, эозинофилия, нейтропения, включая тяжелую нейтропению; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. раздел «Особенности применения»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия, приобретенная гемофилия А.

Со стороны иммунной системы: сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции, перекрестная гиперчувствительность между тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрель) (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны почек и мочевыделительной системы: гематурия, гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

Общие расстройства и местные реакции: кровотечения в месте инъекции, лихорадка.

Лабораторные показатели: удлинение времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов.

Срок годности. 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере. По 1 или 3, или 6, или 8 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.