

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ПІНГЕЛЬ (PINGEL®)

Склад:

діюча речовина: clopidogrel

1 таблетка містить клопідогрелю 75 мг;

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, олія рицинова гідрогенізована тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, гіпромелоза, макрогол 6000, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172)

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

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

Клінічні характеристики.

Показання. Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- ☐ у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування – через кілька днів, але не пізніше, як через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування – через 7 днів, але не пізніше, як 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 показано тромболітична терапія).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до клопідогрелю та інших компонентів препарату;
- тяжка печінкова недостатність;
- гостра кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив, крововилив у сітківку);
- спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози;
- нещодавно перенесене або заплановане в найближчий 7 днів оперативне втручання;
- вагітність і період годування груддю;
- дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози. Дорослі та хворі літнього віку.

Тромбекс призначають 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 починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують 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 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 призначають по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих старше 75 років починають без

навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. Користь від комбінації клопідогрелю з АСК понад чотири тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

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

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

Побічні реакції. Побічні реакції розподілені за системою органів, частота їхнього виникнення визначена таким чином: поширені (від $\geq 1/100$ до $\square 1/10$), непоширені (від $\geq 1/1000$ до $\square 1/100$), рідко поширені (від $\geq 1/10000$ до $\square 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$). Для кожного класу системи органів побічні ефекти представлені в порядку зниження їхньої тяжкості.

Системи органів	Поширені	Непоширені	Рідко поширені	Дуже рідко поширені
Кров та лімфатична система		Тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, 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		Внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним кінцем), головний біль, парестезія, запаморочення		Зміна смакового сприйняття
Патологія очей		Кровотеча в ділянку ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна)		
Патологія вуха та лабіринта			Запаморочення	

Системи органів	Поширені	Непоширені	Рідко поширені	Дуже рідко поширені
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 (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит
Гепатобіліарна система				Гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки
Шкіра та підшкірна клітковина	Підшкірний крововилив	Висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура)		Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз синдром Стівенса -Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, еритематозні висипання, кропив'янка, екзема, плоский 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 і реакції у місці введення	Кровотечі у місці ін'єкції			Гарячка

Системи органів	Поширені	Непоширені	Рідко поширені	Дуже рідко поширені
Лабораторні дослідження		Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів		

Передозування. При передозуванні клопідогрелю може спостерігатися подовження часу кровотечі з наступними ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування. Антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. За необхідності негайного коригування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена переливанням тромбоцитарної маси.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказаний під час вагітності. У період лікування рекомендується припинити годування груддю.

Діти. Досвід застосування препарату у дітей обмежений, тому він протипоказаний дітям.

Особливості застосування. 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 антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід обережно застосовувати у пацієнтів 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, зокрема інгібіторів 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 він може посилити інтенсивність кровотеч.

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 і 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 у пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової й внутрішньочеревної).

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

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 станом, що загрожує життю та потребує негайного лікування, зокрема плазмафорезом.

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

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

Досвід застосування препарату у пацієнтів 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»).

Тромбекс містить лактозу. Пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

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

Здатність впливати на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами. Препарат не впливає або має незначний вплив на діяльність, що вимагає високої швидкості психічних і фізичних реакцій, прийняття швидкого рішення (наприклад, керування транспортними засобами, обслуговування машин і механізмів, робота на висоті тощо).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оральні антикоагулянти. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі через травму, хірургічне втручання або інші патологічні стани, при яких одночасно застосовують інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторну дію клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК два рази на добу протягом одного дня не спричиняло значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і ацетилсаліциловою кислотою з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, клопідогрель і АСК приймалися разом протягом до одного року (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Гепарин. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Відсутня взаємодія при застосуванні клопідогрелю одночасно з атенололом, ніфедипіном або з обома препаратами. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю не змінюється при одночасному застосуванні з фенobarбіталом, циметидином та естрогеном.

Фармакокінетичні властивості дигоксину або теофіліну не змінюються при одночасному застосуванні з клопідогрелем. Антацидні засоби не впливають на рівень абсорбції клопідогрелю.

Фенітоїн і толбутамід можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоциту та наступну активацію комплексу GPIIb/IIIa 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 незворотно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що увійшли у взаємодію з клопідогрелем, змінюються до кінця їхнього життєвого циклу. Нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

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 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 із сечею.

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

Клопідогрель є попередником діючої речовини. Його активний метаболіт (тіолове похідне) утворюється шляхом окиснення клопідогрелю у 2-оксо-клопідогрель з подальшим гідролізом. Окиснювальна 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 таким чином агрегацію тромбоцитів. Цей метаболіт у плазмі не виявляється.

Кінетика основного циркулюючого метаболіту лінійна (підвищення концентрації у 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* в широкому діапазоні концентрацій.

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві довгасті двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці.

Упаковка. По 30 або по 90 таблеток у скляному флаконі до 1 флакону в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Зентіва».

Місцезнаходження. У кабеловни, 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка