

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ТРОМБЕКС
(TROMBEX)

Склад:

діюча речовина: clopidogrel;

1 таблетка містить клопідогрелю бісульфату в перерахуванні на клопідогрель 75 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна (E-460), макрогол (поліетиленгліколь 1500) (E-1521), натрію кроскармелоза, кальцію стеарат, метилцелюлоза (E-461), титану діоксид (E-171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів за виключенням гепарину.

Код АТС B01A C04.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Профілактика проявів атеротромбозу:

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 хворих, в яких діагностовано захворювання периферичних артерій;

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента 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.

Спосіб застосування та дози.

Клопідогрель призначають дорослим. Приймають 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 препаратом розпочинають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують дозою 75 мг 1 раз на добу з АСК у дозі 75 - 325 мг на добу). Оскільки застосування вищих доз АСК підвищує ризик кровотечі, не рекомендується перевищувати дозу АСК 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Є дані, що 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 тромболітиками або без них). Лікування хворих старше 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після виявлення симптомів і

продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від застосування клопідогрелю з АСК понад 4 тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

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»).

Побічні реакції.

Кровотеча є найпоширенішою побічною реакцією, вона найчастіше виникає в перший місяць лікування.

Побічні реакції розподілені за системою органів, частота їх виникнення визначена таким чином: поширені (> 1/100, < 1/10), непоширені (> 1/1000, < 1/100), рідко поширені (> 1/10 000, < 1/1000), дуже рідко поширені (< 1/10 000).

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
Психічні 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 ділянці ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна)		
Патологія вуха та лабіринту			Запаморочення	
Судинні розлади	Гематома			Тяжка кровотеча, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія

Системи органів	Поширені	Непоширені	Рідко поширені	Дуже рідко поширені
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Носова кровотеча			Кровотечі з респіраторних шляхів (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт
Травна система	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
Дослідження		Подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів		

Передозування.

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

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Антидот клопідогрелю невідомий. За необхідності негайного коригування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена переливанням тромбоцитарної маси.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності, небажано призначати клопідогрель вагітним жінкам.

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

Не відомо, чи екскретується клопідогрель у молоко жінки. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко. Тому під час лікування препаратом Тромбекс годування груддю слід припинити.

Діти.

Не застосовують.

Особливості застосування.

Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних ефектів 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 пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травм, хірургічних втручань або інших патологічних станів, а також у разі застосування АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну ІІb/ІІа або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) включаючи інгібітори ЦОГ-2. Необхідно уважно стежити за проявами у хворих симптомів кровотечі, приховану кровотечу, особливо протягом перших тижнів лікування та/або після інвазійних процедур на серці або хірургічного втручання. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки він може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

У випадку планового хірургічного втручання, що не потребує застосування антитромбоцитарних засобів, прийом клопідогрелю слід припинити за 7 днів до операції. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової й внутрішньоочної).

Хворих слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або в комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж звичайно, і що вони повинні повідомляти лікаря про будь-яку незначну кровотечу (за місцем чи тривалістю). Перед хірургічним втручанням або перед прийомом будь-якого нового препарату пацієнти повинні інформувати лікарів (у тому числі стоматологів), що вони приймають клопідогрель.

Дуже рідко спостерігалися випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП супроводжується тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно летальним станом, що потребує негайного лікування, включаючи плазмаферез.

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

У пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі та менш виражений антитромбоцитарний ефект. У них, як правило, значно частіше виникають серцево-судинні ускладнення після інфаркту міокарда порівняно із пацієнтами з нормальним функціонуванням CYP2C19.

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 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»).

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.

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

Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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, а також до зниження клінічної ефективності. Слід уникати одночасного застосування препаратів, які пригнічують активність CYP2C19.

Слід уникати одночасного застосування інгібіторів протонного насоса, за винятком випадків, коли це є вкрай необхідним. Доказів того, що інші препарати, які зменшують продукцію кислоти у шлунку, такі як наприклад H₂-блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю, немає.

До препаратів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін та хлорамфенікол.

Оральні антикоагулянти (варфарин). Одночасне застосування Тромбексу з оральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори глікопротеїну ІІb/ІІІa. Клопідогрель слід обережно застосовувати пацієнтам, які отримують супутні інгібітори глікопротеїну ІІb/ІІІa і тому можуть мати підвищений ризик збільшення кровотечі, зумовлені травмою, хірургічним втручанням або іншими патологічними станами.

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 двічі на добу протягом доби істотно не збільшувало тривалість кровотечі, зумовленої прийомом клопідогрелю. Фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та АСК можлива, при цьому вона призводить до підвищеного ризику кровотечі. Таким чином, слід бути обережним щодо одночасного застосування цих препаратів.

Гепарин. Клопідогрель не зумовлює необхідності зміни дози гепарину і не модифікує вплив гепарину на згортання крові. Одночасне застосування гепарину не впливає на пригнічення агрегації тромбоцитів, спричинене клопідогрелем. Фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та гепарином можлива, і вона призводить до зростання ризику кровотечі. Таким чином, слід бути обережним при одночасному застосуванні цих препаратів.

Тромболітичні засоби. У пацієнтів з гострим інфарктом міокарда при одночасному застосуванні клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних засобів та гепаринів частота випадків клінічно значущих кровотеч подібна до такої, що спостерігається за умов введення тромболітичних засобів та гепарину одночасно з АСК.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшує кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через недостатність досліджень взаємодії з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи збільшується ризик шлунково-кишкової кровотечі при застосуванні НПЗП. Отже, одночасне застосування НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2, та клопідогрелю повинно проводитися з обережністю.

Інша супутня терапія. Не спостерігалось клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії, якщо клопідогрель застосовували одночасно з *атенололом*, *ніфедипіном* або з обома препаратами. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишалася практично незмінною при одночасному застосуванні *фенобарбіталу*, *циметидину* або *естрогенів*.

Фармакокінетика *дигоксину* та *теофіліну* не змінюється при одночасному застосуванні клопідогрелю.

Антациди не впливають на ступінь поглинання клопідогрелю.

Карбоксильні метаболіти клопідогрелю можуть пригнічувати активність цитохрому P450C9. Потенційно це може призводити до збільшення рівня у плазмі крові таких препаратів, як *фенітоїн* і *толбутамід*, та НПЗП, що метаболізуються P450C9. Фенітоїн і толбутамід можуть безпечно застосовуватися одночасно з клопідогрелем.

За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають хворим на атеротромбоз, не проводилися. Однак пацієнти, які застосовували одночасно інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби, гормонозамісну терапію та антагоністи GPIIb/IIIa не виявили клінічно значущої побічної дії.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецепторами на поверхні тромбоцитів та наступну активацію комплексу GPIIb/IIIa під дією АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів. Біотрансформація клопідогрелю необхідна для утворення активного інгібітору агрегації тромбоцитів. Клопідогрель також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненням АДФ. Клопідогрель незворотно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що увійшли у взаємодію з клопідогрелем, пошкоджуються 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 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 крові дуже низька та через 2 години після прийому не досягає межі вимірювання (0,00025 мг/л). Абсорбція становить не менше 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 крові сполуки. Максимальна концентрація даного метаболіту в плазмі (приблизно 3 мг/л після застосування повторних пероральних доз 75 мг) досягається майже 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 крові не виявляється.

Кінетика основного циркулюючого метаболіту лінійна (підвищення концентрації в плазмі пропорційне до дози) у межах доз від 50 до 150 мг клопідогрелю.

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

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

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, з двоопуклою поверхнею.

Термін придатності. 3 роки з дати виготовлення "in bulk".

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження.

Україна, 08300, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100.