

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТРОМБОНЕТ

Торговое название препарата: Тромбонет

Действующее вещество (МНН): клопидогрель

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка содержит:

активное вещество: 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).

Описание: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой темного розового цвета с перламутровым оттенком.

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства.

Код АТХ: B01AC04.

Фармакологические свойства

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 P450. 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 CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. 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 ¹⁴C-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. CYP2C19 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 CYP2C19. Аллель CYP2C19*1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, тогда как аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 соответствуют нефункционирующему метаболизму. Аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*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.

Фармакодинамика

Механизм действия. Клопидогрель селективно угнетает связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецептором на поверхности тромбоцита и дальнейшую активацию комплекса GPIIb/IIIa 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.

Показания к применению

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 чрескожной 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 тромбозмболических 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 тромбозмболических событий, в том числе инсульта.

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 сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение клопидогрелем начинать с однократной 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 сегмента ST клопидогрель назначать по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с однократной 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.

Побочные действия

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.

Противопоказания

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

Лекарственные взаимодействия

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, возрастает 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 снижение 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 антиагрегационную 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 эстрогенам.

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.

Особые указания

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 одновременного 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, прасутгель), 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 нежелательно 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.

Дети

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

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

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.

Форма выпуска

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

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство ПАО «Фармак» в Узбекистане.

100000, г. Ташкент, ул. А. Кодырий, 39.

Тел./факс :235-77-13, 235-67-05