

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**

**ТРОМБОНЕТ**  
**(TROMBONET)**

**Состав:**

*действующее вещество:* clopidogrel;

1 таблетка содержит клопидогреля бисульфата (клопидогреля гидросульфат) 0,097875 г в пересчёте на клопидогрель 0,075 г;

*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 оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Антитромботические средства. Антиагреганты. Код АТС В01А С04.

**Клинические характеристики.**

**Показания.**

Профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:

- у больных, перенёсших 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);

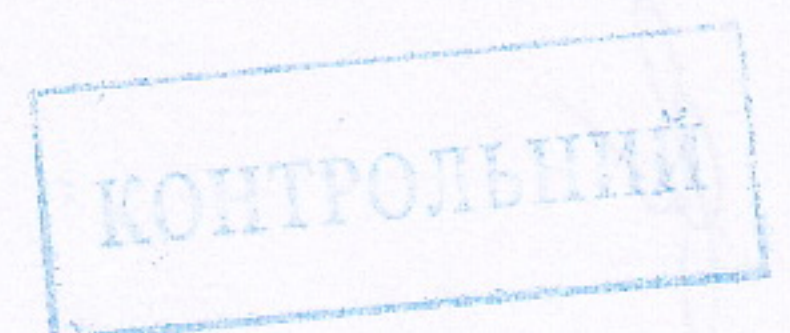
- у больных с острым коронарным синдромом:

- с острым коронарным синдромом без подъёма 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 подъёмом сегмента ST в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (у больных, получающих стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

**Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из компонентов препарата. Тяжёлая печёночная недостаточность. Острое кровотечение (например, пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние). Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушения мальабсорбции глюкозы-галактозы. Беременность или период кормления грудью. Детский возраст.



### **Способ применения и дозы.**

*Взрослые и больные пожилого возраста.* Тромбонет назначают по 75 мг 1 раз в сутки, независимо от приёма пищи.

*У больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST* (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение клопидогрелем начинают с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а потом продолжают 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 свидетельствуют в пользу применения препарата до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

*У больных с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST* клопидогрель назначают 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 начинают без нагрузочной дозы клопидогреля. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать четыре недели. Польза от применения комбинации клопидогреля с АСК более четырех недель при этом заболевании не изучалась, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

*Почечная недостаточность.* Терапевтический опыт применения препарата пациентам с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

*Печёночная недостаточность.* Терапевтический опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

*Фармакогенетика.* У лиц с ослабленным метаболизмом CYP2C19 наблюдается сниженный ответ на лечение клопидогрелем. Оптимальный режим дозирования для лиц со сниженным метаболизмом пока не установлен (см. раздел «Фармакокинетика»).

### **Побочные реакции.**

Нежелательные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: часто (>1/100 и <1/10), иногда (>1/1000 и <1/100), редко (>1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000).

*Со стороны нервной системы:* часто – головокружение, головная боль, парестезии, внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях с летальным исходом); очень редко – галлюцинации, спутанность сознания, изменение вкусового восприятия.

*Со стороны органа зрения:* иногда – кровотечение (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное).

*Со стороны органа слуха:* редко – головокружения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – гематома; очень редко – тяжёлое кровоизлияние, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

*Со стороны дыхательной системы:* часто – носовое кровотечение; очень редко – кровохарканье, легочное кровотечение, бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

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

*Со стороны гепатобилиарной системы:* очень редко – острая печёночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

*Со стороны кожи и костно-мышечной системы:* часто – подкожные кровоизлияния; иногда – сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура); очень редко – буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), ангионевротический отёк, эритематозная сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай, костно-мышечные кровоизлияния, артрит, артралгия, миалгия.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* иногда – тромбоцитопения, лейкоцитопения, эозинофилия; редко – нейтропения, включая тяжёлую нейтропению; очень редко –

КОНТРОЛЬНЫЙ

тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.

*Иммунная система:* очень редко – сывороточная болезнь, анафилактические реакции.

*Со стороны мочеполовой системы:* иногда – гематурия; очень редко – гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

*Общие расстройства и местные реакции:* часто – кровотечения в месте инъекции; очень редко – лихорадка.

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

### **Передозировка.**

При передозировании клопидогреля может наблюдаться удлинение времени кровотечения. В случае возникновения кровотечения рекомендуется симптоматическое лечение.

*Лечение:* при необходимости быстрой коррекции увеличенного времени кровотечения – переливание тромбоцитарной массы. Специфического антидота не существует.

### **Применение в период беременности и кормления грудью.**

Не рекомендуется применять препарат в период беременности или кормления грудью.

**Дети.** Безопасность и эффективность применения препарата детям не установлены.

### **Особенности применения.**

Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных действий следует немедленно провести развёрнутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдались симптомы, свидетельствующие о возможном кровотечении. Как и другие антитромботические средства, клопидогрель следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечений вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности ингибиторов 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. В случае планового хирургического вмешательства, временно не требующего антитромботических 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 предупреждать, что во время лечения клопидогрелем (особенно в комбинации с АСК) кровотечение может останавливаться позже, чем обычно, и что они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения.

Очень редко наблюдались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) после применения клопидогреля, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП является состоянием, которое угрожает жизни и требует неотложного лечения, в частности, плазмаферезом. Из-за недостатка данных не рекомендуется назначать клопидогрель в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

*Фармакогенетика:* по данным литературы, у пациентов с генетически сниженной функцией CYP2C19 наблюдается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в плазме крови и менее выраженный антитромбоцитарный эффект. У них, как правило, значительно чаще возникают сердечно-сосудистые события после инфаркта миокарда сравнительно с пациентами с нормальным функционированием CYP2C19 (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Следует избегать одновременного применения препаратов, угнетающих активность CYP2C19 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Тромбонет содержит масло касторовое гидрогенизированное, которое может вызвать

расстройство желудка и диарею.

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

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.**

Пероральные антикоагулянты. Одновременное применение Тромбонета с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, так как такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения.

Ингибиторы гликопротеина П<sub>2</sub>/П<sub>3</sub>. Клопидогрель следует с осторожностью назначать пациентам с повышенным риском кровотечения из-за травмы, хирургического вмешательства или другого патологического состояния при котором одновременно применяют ингибиторы гликопротеина П<sub>2</sub>/П<sub>3</sub>.

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибиторное действие клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Хотя одновременное применение 500 мг АСК 2 раза в сутки на протяжении одного дня не вызывало значительного увеличения времени кровотечения, увеличенного вследствие приёма клопидогреля. Так-как возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности. Несмотря на это, клопидогрель и АСК принимались вместе на протяжении до одного года.

Гепарин. Одновременное применение с клопидогрелем не требовало корректировки дозы гепарина и не изменяло действие гепарина на коагуляцию и не изменяло ингибирующего действия клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между этими препаратами, их одновременное применение требует осторожности.

Тромболитические средства. Частота клинически значимых кровотечений аналогична той, которая наблюдалась при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина с АСК.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Взаимодействие НПВС с клопидогрелем не изучена. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВС, особенно ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем.

Препараты, угнетающие активность CYP2C19.

Препараты, угнетающие активность CYP2C19, снижают концентрацию активного метаболита в плазме крови, поэтому следует избегать таких комбинаций.

К препаратам, угнетающим активность CYP2C19, относятся омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин и хлорамфеникол.

Ингибиторы протонного насоса.

Хотя доказательства свидетельствуют о том, что степень угнетения активности CYP2C19 под действием разных препаратов, относящихся к классу ингибиторов протонного насоса, неодинакова, клинические исследования указывают на существование взаимодействия практически со всеми представителями этого класса. Поэтому следует избегать одновременного применения ингибиторов протонного насоса, за исключением случаев, когда это абсолютно необходимо. Доказательств того, что другие препараты, которые уменьшают продукцию кислоты в желудке, такие как, например, H<sub>2</sub>-блокаторы или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля, нет.

Комбинация с другими лекарственными средствами. Клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогреля одновременно с ателололом, нифедипином или с обоими препаратами выявлено не было. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля оставалась практически неизменной при одновременном применении с феноталом, циметидином и эстрогеном. Фармакокинетические свойства дигоксина или теофиллина не изменялись при одновременном

КОНТРОЛЬНЫЙ

применении с клопидогрелем. Антацидные средства не влияли на уровень абсорбции клопидогреля. Карбоксильные метаболиты клопидогреля могут угнетать активность цитохрома P450 2C9. Это может потенциально повышать уровень в плазме таких лекарственных средств как фенитоин и толбутамид и НПВС, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450 2C9. Несмотря на это, результаты исследований CAPRIE свидетельствуют, что фенитоин и толбутамин безопасен при применении одновременно с клопидогрелем.

При одновременном применении с клопидогрелем таких препаратов как диуретики,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, антагонисты кальция, средства, снижающие уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и антагонисты GРIIb/IIIa, клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось.

### **Фармакологические свойства.**

**Фармакодинамика.** Антиагрегантное средство. Механизм действия обусловлен необратимым селективным угнетением связывания аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцитов и блокадой АДФ-индуцируемого связывания фибриногена с комплексом гликопротеин IIb/IIIa. Препарат угнетает также агрегацию, вызванную другими агонистами, путем блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. Необратимо изменяет АДФ-рецепторы тромбоцита, в связи с чем тромбоциты остаются нефункциональными на протяжении всей жизни, а восстановление нормальной функции происходит по мере обновления тромбоцитов (приблизительно через 7 дней). Угнетая агрегацию тромбоцитов, увеличивает время кровотечения. Не влияет на активность фосфодиэстеразы.

Антиагрегантный эффект дозозависимо проявляется через 2 часа после одноразового приема. При курсовом приеме препарата в суточной дозе 50-100 мг АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов достигает устойчивого равновесия на 3-7-е сутки, при этом максимальное угнетение агрегации тромбоцитов составляет 40-60 %. После отмены препарата агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходным значениям примерно через 5-7 дней после приема последней дозы, что соответствует периоду жизни тромбоцитов (7-10 дней).

### **Фармакокинетика.**

**Всасывание.** После перорального приёма в дозе 75 мг в сутки клопидогрель быстро всасывается. Средние пиковые концентрации в плазме неизменённого клопидогреля (около 2,2-2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг) достигались приблизительно через 45 минут после приёма. Абсорбция составляет не менее 50 %, как показывает экскреция 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 остаётся 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 введения внутрь меченного <sup>14</sup>C-клопидогреля у человека около 50 % метки выводилось с мочой и около 46 % – с калом. После перорального приёма однократной 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 приёма препарата.

**Фармакогенетика.** Несколько полиморфных ферментов CYP450 превращают клопидогрель в

активный метаболит (активируют клопидогрель). 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 сниженному метаболизму. Аллели CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 ответственны за 85 % аллелей, снижающих функцию, у белых людей и 99 % у азиатов. К другим аллелям, ассоциированным со сниженным метаболизмом, принадлежат CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 и \*8, однако у населения они встречаются гораздо реже.

#### Особые категории пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля не исследовалась у следующих особых категориях пациентов.

**Почечная недостаточность.** После регулярного приёма 75 мг клопидогреля в сутки пациентами с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-15 мл в минуту) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выраженным (25 %) в сравнении с таким же эффектом у здоровых лиц, 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 приёма 75 мг клопидогреля в сутки на протяжении 10 дней пациентами с тяжёлой печёночной недостаточностью ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых лиц. Среднее увеличение времени кровотечения также было одинаковым в обеих группах.

**Расовая принадлежность.** Распространённость аллелей CYP2C19, которые отвечают за умеренную и слабую метаболическую активность CYP2C19, отличается в зависимости от расовой/этнической принадлежности (более распространены у китайцев). Данные относительно азиатского населения, которые позволяют оценить клиническое значение генотипирования CYP с точки зрения клинических результатов, ограничены.

#### **Фармацевтические характеристики.**

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

**Срок годности.** 2 года.

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

#### **Условия хранения.**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток в блистере. По 1 или 3, или 6 блистера, вложенные в пачку.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ОАО «Фармак».

#### **Местонахождение.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

**Дата последнего пересмотра.**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дося та достовірно  
відомими даними щодо застосування  
лікарського засобу

КОНТРОЛЬНИЙ