ЛП-№(003112)-(РГ-RU) от 31.08.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Плагрил А, 75 мг + 75 мг, капсулы с модифицированным высвобождением.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ацетилсалициловая кислота + клопидогрел.

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит клопидогрела гидросульфат (форма-I) 97,857 мг (в пересчете на клопидогрел 75 мг) [в составе таблетки, покрытой пленочной оболочкой, 312 мг], ацетилсалициловую кислоту 75 мг [в составе таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, 122 мг].

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: масло касторовое гидрогенизированное, лактозы моногидрат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с модифицированным высвобождением.

Твердые желатиновые капсулы размера 0el с крышечкой белого цвета и корпусом белого цвета с маркировкой черного цвета « DR. REDDY'S» на крышечке капсулы и с маркировкой черного цвета «Plagril A» на корпусе капсулы.

Содержимое капсулы:

- капсуловидная двояковыпуклая таблетка с фаской, покрытая пленочной оболочкой от розового до светло-розового цвета; допускается наличие вкраплений;
- круглая двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Комбинированный препарат показан для применения у взрослых пациентов старше 18 лет, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту (АСК) (см. раздел 4.2.).

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений

- У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС):

  - без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ);

  - острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, получающих медикаментозное лечение, включая тромболитическую терапию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией)

У взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), имеющим, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать антагонисты витамина К (АВК) (например, при имеющемся особом риске развития кровотечения, неспособности пациента, по мнению лечащего врача, адекватно контролировать международное нормализованное отношение (МНО) или в случае неприятия пациентом лечения АВК), для предотвращения атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, показан прием клопидогрела в комбинации с АСК.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Плагрил А применяется после начала лечения клопидогрелом и АСК в виде отдельных препаратов в соответствующих дозах и замещает прием отдельных препаратов клопидогрела и АСК.

Препарат Плагрил А следует принимать по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Прием препарата Плагрил А начинают после приема однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75–325 мг в сутки, а при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST – в сочетании с тромболитиками или без них. Поскольку применение более высоких доз АСК связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза АСК не должна превышать 100 мг.

- *Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ОКС*

  - У взрослых пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q)

Лечение начинают как можно раньше после появления симптомов. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3 месяцу лечения. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 месяцев.

- У взрослых пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Лечение следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать не менее 4 недель. Польза применения комбинации клопидогрела с АСК продолжительностью более 4 недель не изучалась (см. раздел 5.1.).

При остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- *Фибрилляция предсердий*

Препарат Плагрил А следует принимать по 1 таблетке 1 раз в сутки, после начала лечения клопидогрелом в дозе 75 мг и АСК в дозе 100 мг в виде отдельных препаратов.

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз клопидогрела (600 мг – нагрузочная доза, затем – 150 мг 1 раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. раздел 5.2.). Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Пропуск дозы

Если пропущен прием препарата в течение:

- менее 12 часов после запланированного времени: пациенты должны принять дозу немедленно, а затем принять следующую дозу в обычное запланированное время;
- более 12 часов после запланированного времени: пациенты должны принять следующую дозу в обычное запланированное время и не должны удваивать дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции режима дозирования препарата Плагрил А не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Плагрил А противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3.). Терапевтический опыт применения препарата ограничен применением у пациентов с умеренно выраженными заболеваниями печени, которые могут иметь склонность к развитию геморрагического диатеза. Поэтому при применении препарата Плагрил А у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Плагрил А противопоказан пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (см. раздел 4.3.). Имеется ограниченный терапевтический опыт применения препарата у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Поэтому при применении препарата Плагрил А у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Безопасность и эффективность применения препарата Плагрил А у детей младше 18 лет не установлены. Препарат Плагрил А противопоказан к применению у этой группы пациентов (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к АСК или клопидогрелу, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин) из-за содержания в составе препарата АСК;
- острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- сочетание бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВП (из-за содержания в составе препарата АСК);
- мастоцитоз, при котором применение АСК может вызвать тяжелые реакции гиперчувствительности, включая развитие шока с гиперемией кожных покровов, снижением артериального давления, тахикардией и рвотой (из-за содержания в составе препарата АСК);
- редкие наследственные заболевания: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (из-за содержания в составе препарата лактозы);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- при умеренной печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью), при которой возможна предрасположенность к кровотечениям (ограниченный клинический опыт применения);
- при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК 60–30 мл/мин) (ограниченный клинический опыт применения);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- при травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства (см. раздел 4.4. подраздел «Особые указания»);
- при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно внутриглазных или желудочно-кишечных (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе, при симптомах нарушений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта [ЖКТ]);
- при недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (см. раздел 4.4. подраздел «Особые указания»);
- при одновременном применении НПВП, в том числе, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (см. раздел 4.5.);
- при одновременном применении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и тромболитических препаратов (см. раздел 4.4. подраздел «Особые указания» и раздел 4.5.);
- при бронхиальной астме и аллергии в анамнезе (повышенный риск развития аллергических реакций на АСК);
- при подагре, гиперурикемии (АСК, в том числе, и в низких дозах, повышает концентрацию мочевой кислоты в крови);
- при одновременном приеме алкоголя (этанола) (из-за наличия в составе препарата АСК, см. раздел 4.4. подраздел «Особые указания» и раздел 4.5.);
- у пациентов с генетически обусловленным снижением активности изофермента CYP2C19 (см. раздел 5.2. подраздел «Фармакогенетика», раздел 4.4. подраздел «Особые указания», раздел 4.5.);
- у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (из-за риска развития гемолиза) (см. раздел 4.4. подраздел «Особые указания» и раздел 4.8.);
- при одновременном применении метотрексата в дозе более 20 мг в неделю (см. раздел 4.5.);
- при указаниях анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций) (см. раздел 4.4. подраздел «Особые указания»);
- при одновременном применении лекарственных препаратов, ассоциирующихся с риском развития кровотечения и лекарственных препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2C8 (таких как репаглинид, паклитаксел) из-за выявленного лекарственного взаимодействия.

Особые указания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Кровотечения и гематологические нарушения

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. раздел 4.8.), в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), количество тромбоцитов в периферической крови, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

В связи с наличием в составе препарата Плагрил А двух антиагрегантных средств его следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, обусловленному травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих НПВП (в том числе, ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), мощные индукторы изофермента CYP2C19 и тромболитические препараты. В связи с повышенным риском кровотечения тройная антитромбоцитарная терапия (клопидогрел+АСК+дипиридамол), применяемая для вторичной профилактики инсульта, не рекомендуется пациентам с острым некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) (см. раздел 4.5.). Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе, и скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур или хирургического вмешательства. Одновременное применение препарата Плагрил А с варфарином не рекомендуется, так как это может увеличить интенсивность кровотечения (см. раздел 4.5.).

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство, и при этом нет необходимости в постоянной антиагрегантной терапии, то за 5–7 дней до хирургического вмешательства клопидогрел следует отменить.

Препарат Плагрил А увеличивает время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно кровотечений из ЖКТ и внутриглазных кровоизлияний).

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме препарата Плагрил А для остановки кровотечения им может потребоваться больше времени, чем обычно, и, что в случае возникновения у них любых необычных (по локализации или продолжительности) кровотечений им следует сообщить об этом своему лечащему врачу.

Перед любым предстоящим хирургическим вмешательством и перед тем, как приступить к приему любого нового лекарственного препарата, пациенты должны информировать врача (в том числе стоматолога) о лечении препаратом Плагрил А.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим ишемическим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих повышенный риск развития повторного ишемического осложнения, комбинация АСК и клопидогрела увеличивает возможность развития больших кровотечений. Поэтому применение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препарата Плагрил А у таких пациентов должно проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от его применения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистами по этому заболеванию и прекратить прием клопидогрела.

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)

У пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, которые могли принимать непрямые антикоагулянты, было показано преимущество непрямых антикоагулянтов по сравнению с монотерапией АСК или применением комбинации клопидогрел + АСК в уменьшении риска развития инсульта.

Функциональная активность изофермента CYP2C19

У пациентов с низкой метаболической активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и уменьшается его эффект на функцию тромбоцитов. Поэтому такие пациенты с острым коронарным синдромом или пациенты, подвергающиеся ЧКВ и принимающие клопидогрел, могут иметь большую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной активностью изофермента CYP2C19.

Поскольку клопидогрел частично метаболизируется в активный метаболит под действием CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, ингибирующих активность этого фермента, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови. Клиническая значимость этого взаимодействия неясна. В качестве меры предосторожности следует воздержаться от одновременного применения сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (см. раздел 4.5.).

Ожидается, что применение лекарственных средств, индуцирующих активность изофермента CYP2C19, может привести к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела и усилить риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения мощных индукторов CYP2C19 и клопидогрела.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, эти тесты могут быть использованы при выборе терапевтической стратегии. Следует рассмотреть вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел 5.2. подраздел «Фармакогенетика», раздел 4.4. подраздел «С осторожностью», раздел 4.2.), однако эффективность и безопасность применения повышенных доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 до настоящего времени не установлены.

Перекрестные аллергические и/или гематологические реакции между тиенопиридинами

У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел 4.8.). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как кожная сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов, могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.

Осторожность, требующаяся вследствие наличия в составе препарата АСК

- У пациентов с бронхиальной астмой или другими аллергическими заболеваниями в анамнезе, так как у них имеется повышенный риск развития реакций гиперчувствительности.
- У пациентов с подагрой, так как низкие дозы АСК увеличивают концентрацию уратов в крови.
- Возможно наличие взаимосвязи между приемом АСК и развитием синдрома Рея, редкого и опасного для жизни заболевания, обычно наблюдавшегося в продромальном периоде инфекций у детей, протекающего с развитием энцефалопатии и острой жировой дистрофии печени и быстрым развитием печеночной недостаточности, которое может приводить к смертельному исходу.
- Этанол может увеличивать риск поражения ЖКТ при его приеме на фоне лечения АСК. Поэтому следует соблюдать осторожность при употреблении алкоголя (этанола) во время лечения АСК (см. раздел 4.5.). Кроме этого, пациенты должны быть предупреждены о риске развития кровотечения вследствие хронического употребления больших количеств алкоголя (этанола) во время приема комбинации клопидогрел + АСК.
- Препарат Плагрил А должен применяться под тщательным медицинским наблюдением у пациентов с недостаточностью глюкозы-6-фосфатдегидрогеназы из-за риска развития гемолиза (см. раздел 4.4. подраздел «С осторожностью» и раздел 4.8.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Следует избегать одновременного приема левотироксина и салицилатов, особенно в дозах выше 2,0 г/сутки (см. раздел 4.5.).
- Препарат Плагрил А не следует применять в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения данным препаратом (см. раздел 4.6.).

Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)

У пациентов, принимающих НПВП, такие как АСК, сообщалось о случаях развития лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), иногда с летальным исходом, или представляющей угрозу для жизни пациента. DRESS обычно (но не всегда) сопровождается лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией и/или отеком лица. Другие клинические проявления могут включать гепатит, нефрит, гематологические нарушения, миокардит и миозит. Иногда симптомы DRESS напоминают симптомы острой вирусной инфекции. Кроме того, при DRESS часто присутствует эозинофилия.

Поскольку DRESS имеет вариабельную клиническую картину, он может затрагивать другие системы органов, не упомянутые выше. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка или лимфаденопатия, могут наблюдаться даже при отсутствии очевидной сыпи. При наличии таких признаков или симптомов следует немедленно прекратить применение АСК и провести обследование пациента (см. раздел 4.8.).

Влияние на ЖКТ

Препарат Плагрил А следует применять с осторожностью у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе или у пациентов с даже незначительными симптомами со стороны верхних отделов ЖКТ, которые могут быть проявлениями язвенных поражений желудка, способных привести к желудочному кровотечению.

При лечении препаратом Плагрил А в любой момент могут возникнуть симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия, изжога, тошнота, рвота и желудочно-кишечное кровотечение. Несмотря на то, что при лечении препаратом Плагрил А незначительные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диспепсические расстройства, встречаются часто, лечащий врач всегда в этих случаях должен исключать изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, даже при отсутствии в анамнезе патологии со стороны ЖКТ.

Пациенты должны быть информированы о симптомах нежелательных реакций со стороны ЖКТ и проинструктированы о том, что в случае их появления они должны немедленно обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, одновременно принимающих никорандил и НПВП, включая АСК и ацетилсалицилат лизина, имеется повышенный риск развития тяжелых осложнений, таких как образование язв и перфораций в желудочно-кишечном тракте и желудочно-кишечные кровотечения (см. раздел 4.5.).

Почечная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Комбинацию клопидогрел + АСК не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (см. раздел 4.3.). Опыт применения клопидогрела у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести ограничен. Поэтому у этой группы пациентов комбинация клопидогрел + АСК должна применяться с осторожностью.

Печеночная недостаточность

Комбинация клопидогрел + АСК не должна применяться у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. раздел 4.3.). Опыт применения клопидогрела у пациентов с заболеваниями печени средней тяжести, которые могут иметь предрасположенность к кровотечениям, ограничен. Поэтому у этой группы пациентов комбинация клопидогрел + АСК должна применяться с осторожностью.

Вспомогательные вещества

Препарат Плагрил А содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Препарат Плагрил А содержит касторовое масло гидрогенизированное, которое может вызвать расстройство желудка и диарею (понос).

Препарат Плагрил А содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, применение которых связано с риском развития кровотечения

Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного действия с клопидогрелом. Лечение следует проводить с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Пероральные антикоагулянты (например, варфарин)

Одновременный прием клопидогрела и пероральных антикоагулянтов (варфарина) может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется (см. раздел 4.4.). Клопидогрел в дозе 75 мг не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения МНО у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

Между ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa и клопидогрелом возможно фармакодинамическое взаимодействие, что требует осторожности при их одновременном применении (см. раздел 4.4.).

Гепарин

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина, и не изменялось его

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, в связи с чем их одновременное применение требует осторожности (см. раздел 4.4.).

Тромболитики

Безопасность одновременного применения клопидогрела, фибрин-специфических или не фибрин-специфических тромболитических средств и гепарина была проанализирована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае одновременного применения тромболитических средств и гепарина с АСК. В связи с недостаточностью клинических данных по одновременному применению клопидогрела и тромболитических средств при их одновременном применении следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4.).

НПВП

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, одновременное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Поэтому применение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом не рекомендуется (см. раздел 4.4.).

Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что ибупрофен (при однократном приеме в дозе 400 мг в период времени между 8 ч до и 30 мин после непосредственного приема АСК в дозе 81 мг в форме немедленного высвобождения) может ингибировать эффект низких доз АСК на агрегацию тромбоцитов. Однако при нерегулярном приеме ибупрофена никаких клинически значимых эффектов его на антиагрегантное действие АСК не ожидается.

Метамизол

Метамизол при одновременном применении с АСК может уменьшать эффект АСК на агрегацию тромбоцитов. Поэтому эту комбинацию следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих низкие дозы АСК для кардиопротекторного действия.

СИОЗС

Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.

Другая комбинированная терапия с клопидогрелом

Индукторы изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность этого изофермента, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела.

Рифампицин, являясь мощным индуктором изофермента CYP2C19, при одновременном применении с клопидогрелом, приводит как к увеличению концентрации активного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

метаболита клопидогрела, так и к ингибированию тромбоцитов, что может повышать риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел.

Мощные и умеренные ингибиторы изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, которые ингибируют активность этого изофермента, может приводить к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 (см. раздел 4.4.). Мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы

Одновременный прием клопидогрела с омепразолом в дозе 80 мг (одновременно или с перерывом в 12 ч между приемами двух препаратов) снижает экспозицию активного метаболита клопидогрела на 45 % при приеме нагрузочной дозы и на 40 % при приеме поддерживающей дозы. Снижение было связано с уменьшением ингибирования агрегации тромбоцитов на 39 % при приеме нагрузочной дозы и на 21 % при приеме поддерживающей дозы. Предполагается, что эзомепразол взаимодействует с клопидогрелом аналогичным образом.

Данные наблюдений и клинических исследований о клинических последствиях этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий противоречивы. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременный прием клопидогрела с омепразолом или эзомепразолом.

Менее выраженное снижение экспозиции метаболита наблюдалось при приеме препарата с пантопразолом или лансопразолом.

При одновременном приеме пантопразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки концентрация активного метаболита клопидогрела снижалась на 20 % при приеме нагрузочной дозы и на 14 % при приеме поддерживающей дозы. Это сопровождалось снижением среднего уровня ингибирования агрегации тромбоцитов на 15 % и 11 % соответственно. Полученные результаты указывают на возможность совместного применения клопидогрела и пантопразола.

Доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов или антациды, препятствуют антитромбоцитарной активности клопидогрела, нет.

Другие одновременно применяемые лекарственные средства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:

- при применении клопидогрела одновременно с атенололом, нифедипином или с обоими этими лекарственными средствами, принимаемыми одновременно, клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение фенобарбитала и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их одновременном применении с клопидогрелом;
- антацидные лекарственные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9;
- лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8: клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что увеличение системной экспозиции репаглинина является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных препаратов, преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела);
- розувастатин: было показано, что клопидогрел увеличивает экспозицию розувастатина в 1,4 раза (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» [AUC]) без влияния на максимальную концентрацию (C_{max}) после повторного приема клопидогрела в дозе 75 мг.

Другая комбинированная терапия с АСК

Сообщалось о взаимодействии АСК со следующими лекарственными средствами:

- урикозурические средства (лекарственные средства, способствующие выведению мочевой кислоты) (бензбромарон, пробенецид, сульфинпиразон): требуется соблюдать осторожность, так как АСК может подавлять их урикозурический эффект из-за конкуренции с мочевой кислотой на уровне выведения;
- метотрексат: метотрексат, принимаемый в дозах более 20 мг/неделя, следует применять с осторожностью при его сочетании с препаратом Плагрил А (в связи с наличием АСК в составе препарата Плагрил А), так как АСК может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что, в свою очередь, может увеличить его миелотоксическое действие (см. раздел 4.4.);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- тенофовир: одновременное применение тенофовира дизопроксил фумарата и НПВП может увеличивать риск развития почечной недостаточности;
- ацетазоламид: рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении салицилатов и ацетазоламида из-за повышения риска развития метаболического ацидоза;
- никорандил: у пациентов, одновременно принимающих никорандил и НПВП, включая АСК и ацетилсалицилат лизина, имеется повышенный риск развития тяжелых осложнений, таких как образование язв и перфораций в желудочно-кишечном тракте и желудочно-кишечные кровотечения (см. раздел 4.4.);
- вакцина против ветряной оспы: рекомендуется, чтобы пациенты не принимали салицилаты в течение 6 месяцев после вакцинации против ветряной оспы, так как во время заболевания ветряной оспой наблюдались случаи развития синдрома Рея после приема салицилатов (см. раздел 4.4.);
- левотироксин натрия: салицилаты, особенно в дозах более 2 г/сутки, могут ингибировать связывание гормонов щитовидной железы с белками-носителями и поэтому приводить к начальному преходящему увеличению концентраций свободных гормонов щитовидной железы с последующим снижением их концентраций. Следует мониторировать концентрации гормонов щитовидной железы (см. раздел 4.4.);
- вальпроевая кислота: одновременное применение вальпроевой кислоты и салицилатов может приводить к снижению связывания вальпроевой кислоты с белками крови и ингибированию метаболизма вальпроевой кислоты, приводящими к повышению общей сывороточной концентрации вальпроевой кислоты и сывороточной концентрации ее свободной фракции;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), противосудорожные средства (фенитоин и вальпроевая кислота), бета-адреноблокаторы, диуретики и пероральные гипогликемические средства: возможны взаимодействия этих лекарственных средств с АСК, применяемой в высоких (противовоспалительных) дозах;
- этанол: при одновременном применении с АСК увеличивается риск развития кровотечения при хроническом употреблении больших количеств алкоголя (этанола). Кроме этого, этанол может увеличивать риск поражения желудочно-кишечного тракта при применении АСК. Поэтому пациентам, принимающим АСК, следует употреблять алкоголь (этанол) с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Другие взаимодействия с клопидогрелом и АСК

Диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические лекарственные средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические лекарственные средства (включая инсулин), противоэпилептические лекарственные средства, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa и гормонозаместительная терапия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В клинических исследованиях по применению клопидогрела в комбинации с АСК в поддерживающих дозах ≤ 325 мг, проведенных с участием более чем 30 000 пациентов, не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий с этими препаратами.

Опиоидные агонисты

Как и в случае других пероральных ингибиторов P2Y12, при одновременном применении опиоидных агонистов может уменьшаться абсорбция клопидогрела, вероятно, из-за замедленного опорожнения желудка. Клиническое значение данного взаимодействия неизвестно. Следует рассмотреть возможность назначения парентерального антиагрегантного препарата у пациентов с острым коронарным синдромом, требующих одновременного применения морфина или других опиоидных агонистов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинические данные об экспозиции препарата во время беременности отсутствуют. В качестве меры предосторожности препарат Плагрил А не следует применять в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК (см. раздел 4.4. подраздел «Особые указания»). Из-за риска развития олигогидрамниона, при необходимости применения клопидогрела в комбинации с АСК на 20 неделе беременности, лечение следует проводить в минимальных эффективных дозах и минимально возможной продолжительности лечения под тщательным наблюдением врача. Рекомендуется ультразвуковой мониторинг амниотической жидкости. При развитии олигогидрамниона следует прекратить прием клопидогрела в сочетании с АСК и проводить терапию в соответствии с клинической практикой.

В связи с наличием в составе АСК препарат противопоказан в третьем триместре беременности.

Клопидогрел

Поскольку клинические данные о воздействии клопидогрела во время беременности отсутствуют, предпочтительно не использовать клопидогрел во время беременности в качестве меры предосторожности.

Исследования на животных не выявили прямых или косвенных вредных эффектов в отношении беременности, развития эмбриона или плода, родов или постнатального развития.

АСК

Низкие дозы (до 100 мг/сут)

Клинические исследования показывают, что дозы АСК до 100 мг/сут при ограниченном использования в акушерстве под особым наблюдением являются безопасными.

Дозы 100-500 мг/сут

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Недостаточно клинического опыта применения АСК в дозах от 100 мг/сут до 500 мг/сут. Поэтому приведенные ниже рекомендации для доз 500 мг/сут и выше применимы для указанного диапазона доз.

Дозы от 500 мг/сут и выше

Ингибирование синтеза простагландина может оказать неблагоприятное воздействие на течение беременности и/или развитие эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске невынашивания плода и развития пороков сердца и гастрошизиса после применения ингибитора синтеза простагландина на ранних сроках беременности. Абсолютный риск развития аномалий сердечно-сосудистой системы увеличился с менее чем 1 % до примерно 1,5 %. Считается, что риск повышается по мере увеличения дозы препарата и продолжительности терапии. У животных применение ингибитора синтеза простагландина приводит к репродуктивной токсичности. До 24 недели аменореи (5 месяц беременности) не следует назначать АСК, если в этом нет явной необходимости. Если женщина, планирующая беременность, использует АСК или находится до 24 недели аменореи (5 месяц беременности), то доза препарата должна быть минимальной, а продолжительность лечения максимально короткой.

С начала 6 месяца беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут оказывать воздействие на:

- плод, вызывая развитие сердечно-легочной токсичности (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией) или почечной дисфункции, которая может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидроамнионом (см. подраздел «Олигогидрамнион/Почечная недостаточность у новорожденных»);
- мать и новорожденного (в конце беременности), вызывая удлинение времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может проявиться даже при очень низких дозах, или торможение сокращений матки, приводящее к задержке родов или затяжным родам.

Олигогидрамнион/Почечная недостаточность у новорожденных

Риск развития олигогидрамниона и почечной недостаточности у плода применим только для доз АСК более 81 мг.

Применение НПВП, включая клопидогрел в комбинации с АСК, примерно на 20 неделе беременности или более может вызвать нарушение функции почек у плода, приводящее к развитию олигогидрамниона и, в некоторых случаях, к почечной недостаточности у новорожденных. Эти неблагоприятные исходы наблюдаются в среднем через несколько дней или недель после начала лечения, хотя имеются редкие сообщения о развитии олигогидрамниона уже через 48 часов после начала приема НПВП. Олигогидрамнион часто, но не всегда, обратим при прекращении лечения. Осложнения длительного олигогидрамниона могут, например, включать контрактуру конечности и задержку полного развития легких. В некоторых пострегистрационных случаях нарушения функции почек у новорожденных требовали проведения инвазивных процедур, таких как переливание крови или диализ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В качестве меры предосторожности препарат Плагрил А не следует принимать женщинам в период до 20 недели беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе АКС не следует применять препарат женщинам с 20 недели беременности – возможно развитие маловодия и/или патологии почек у новорожденных (неонатальная почечная дисфункция).

Исследования на животных не выявили у клопидогрела ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Однако достаточных по объему и контролируемых клинических исследований не проводилось. У АСК было установлено наличие тератогенного действия, хотя в клинических исследованиях было установлено, что дозы АСК до 100 мг в сутки, применяемые в акушерстве и требующие специального мониторинга, показали себя безопасными.

Лактация

Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Плагрил А следует прекратить, так как установлено, что АСК выделяется в грудное молоко. В исследованиях на крысах показано, что клопидогрел и/или его метаболиты выделяются с грудным молоком.

Неизвестно, выделяется ли клопидогрел с грудным молоком человека. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и существует риск развития потенциальных неблагоприятных явлений у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его применения для матери.

Фертильность

Данные о фертильности при применении препарата Плагрил А отсутствуют. В исследованиях на животных не было показано, что клопидогрел изменяет фертильность. Неизвестно влияние АСК (в дозах в препарате Плагрил А) на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Обычно Плагрил А не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако в случае возникновения у пациента нежелательных реакций со стороны нервной системы и психики (см. раздел 4.8.) возможно снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, что может препятствовать занятию такими видами деятельности. В таких случаях вопрос о возможности занятия потенциально опасными видами деятельности должен решать лечащий врач.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность клопидогрела в клинических исследованиях была изучена более чем у 44 000 пациентов, в том числе, более чем у 12 000 пациентов, принимавших его в течение года или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

более, и у 30 000 пациентов, принимавших одновременно клопидогрел и АСК; в клиническом исследовании CURE безопасность клопидогрела в сочетании с АСК была оценена у более 6200 пациентов, принимавших их в течение 1 года и более.

Ниже перечислены клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A, а также в рамках пострегистрационного применения комбинации клопидогрел+АСК, клопидогрела в монотерапии и АСК в монотерапии.

Кровотечения и кровоизлияния были наиболее часто наблюдавшимися нежелательными явлениями в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении препарата, главным образом, они возникали в течение первого месяца лечения.

Частота больших кровотечений при применении комбинации клопидогрел + АСК зависела от дозы АСК (< 100 мг – 2,6 %; 100-200 мг – 3,5 %; > 200 мг – 4,9 %), так же, как и их частота при применении одной АСК (< 100 мг – 2,0 %; 100-200 мг – 2,3 %; > 200 мг – 4,0 %). У пациентов, прекративших лечение более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев больших кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4,4 % – при приеме комбинации клопидогрела + АСК против 5,3 % – при приеме одной АСК). У пациентов, остававшихся на антиагрегантной терапии в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих кровотечений после вмешательства составляла 9,6 % (комбинация клопидогрел + АСК) и 6,3 % (монотерапия АСК).

Хотя риск миелотоксического действия при применении клопидогрела является достаточно низким, его возможность следует учитывать, когда у пациента, принимающего клопидогрел, развивается лихорадка и другие инфекционные проявления; кровотечения с летальным исходом[1].

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые возникали при приеме только клопидогрела, только АСК или клопидогрела в комбинации с АСК во время клинических исследований или о которых сообщалось спонтанно, представлены ниже.

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: большие кровотечения[1] (угрожающие жизни кровотечения, требующие переливания 4 и более единиц крови; другие большие кровотечения, требующие переливания 2–3 единиц крови; не угрожающие жизни большие кровотечения [по данным исследования COMMIT частота развития больших нецеребральных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний была «нечасто»])[1]; малые кровотечения (по данным исследования ACTIVE-A частота развития малых кровотечений была «очень часто»)[1], кровотечения в месте пункции сосудов[1,2], кровоподтеки[2], гематомы[2], лейкопения[1].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нечасто: уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови $\leq 80\times10^9$/л, но $> 30\times10^9$/л[1], уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови[1], эозинофилия[1], удлинение времени кровотечения[1].

Редко: нейтропения[1], включая тяжелую нейтропению ($< 0{,}45\times10^9$/л)[1], угрожающие жизни кровотечения [кровотечения со снижением гемоглобина крови более чем на 5 г/дл (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была «часто»)[1]; кровотечения, требующие хирургического вмешательства[1]; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты) (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была «часто»)[1]; кровотечения, требующие введения инотропных препаратов][1]; тяжелые кровотечения (наиболее часто наблюдались пурпура, носовые кровотечения; реже встречались гематурия и внутриглазные кровоизлияния, главным образом, конъюнктивальные[2]), внутриглазные кровоизлияния со значительным ухудшением зрения[1], забрюшинные кровоизлияния[1].

Очень редко: апластическая анемия[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови $\leq 30\times10^9$/л[1];

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): тромбоцитопения[3], гемолитическая анемия у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы[3], агранулоцитоз[2,3]; апластическая анемия[2,3]/панцитопения[2,3], бицитопения[3], нарушения костномозгового кроветворения[3], нейтропения[3], лейкопения[3], гранулоцитопения[3], анемия[1], приобретенная гемофилия А[2], тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)[2], серьезные случаи кровотечений[2], главным образом, кровоизлияний в ткани кожи[2], в кости, мышцы и полость суставов (гемартроз)[2], в глазные ткани (конъюнктивальные, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза)[2], кровотечения из дыхательных путей[2], кровохарканье[2], носовые кровотечения[2], гематурия[2], кровотечения из операционной раны[2]; внутричерепные кровоизлияния[3], включая случаи со смертельным исходом[3], особенно у пациентов пожилого возраста; другие случаи кровотечений со смертельным исходом (в частности, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и забрюшинные кровоизлияния)[2].

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): анафилактоидные реакции[2], сывороточная болезнь[2], перекрестные реакции гиперчувствительности с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел)[2] (см. раздел 4.4. подраздел «Особые указания»), анафилактический шок[3], усиление симптомов пищевой аллергии[3], аутоиммунный инсулиновый синдром (может приводить к серьезной гипогликемии, особенно у пациентов с HLA DRA4 серотипом)[2].

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): гипогликемия[3], подагра[3].

Психические нарушения

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): спутанность сознания[2], галлюцинации[2].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль[1], головокружение[1] и парестезия[1].

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): изменения вкусовых ощущений[2], агевзия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редко: вертиго[1].

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): потеря слуха[3], шум в ушах[3].

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на АСК и клопидогрел[2,3].

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): васкулит[2,3], включая пурпуру Шенлейн-Геноха[3], снижение артериального давления[2].

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): бронхоспазм[2], интерстициальный пневмонит[2], эозинофильная пневмония[2], некардиогенный отек легких при хроническом приеме препарата, связанный с реакцией гиперчувствительности[3].

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто: желудочно-кишечные кровотечения[1], диспепсия[1], абдоминальные боли[1], диарея[1].

Нечасто: тошнота[1], гастрит[1], метеоризм[1], запор[1], рвота[1], язва желудка[1] и язва двенадцатиперстной кишки[1].

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): колит[2,3] (включая язвенный или лимфоцитарный колит)[2], панкреатит[2], стоматит[2], эзофагит[3], ульцерация/перфорация пищевода[3], эрозивный гастрит[3], эрозивный дуоденит[3], язва или язвенная перфорация желудка и/или двенадцатиперстной кишки[3], симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, такие как гастралгия[3] (см. раздел 4.4.), язвы тонкого кишечника (тощая и подвздошная кишка)[3] и толстого кишечника (ободочная и прямая кишка)[3], перфорация кишечника[3] (эти реакции могут сопровождаться или не сопровождаться кровотечением и могут возникать при применении любой дозы АСК, а также у пациентов, как имеющих предостерегающие симптомы и анамнез серьезных желудочно-кишечных осложнений, так и их не имеющих); острый панкреатит, являющийся проявлением реакции гиперчувствительности на АСК[3].

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): гепатит (неинфекционной природы)[2], острая печеночная недостаточность[2], повышение активности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

«печеночных» ферментов[3], поражение печени, главным образом гепатоцеллюлярное[3], хронический гепатит[3].

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожная сыпь[1], кожный зуд[1].

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): макуло-папулезная, эритематозная или эксфолиативная кожная сыпь[2], крапивница[2], кожный зуд[2], ангионевротический отек[2], буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)[2], острый генерализованный экзантематозный пустулез[2], синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)[2], экзема[2], плоский лишай[2], фиксированная кожная сыпь (единичные или множественные изменения кожи, обычно в виде эритематозных бляшек округлой или овальной формы, появляющихся в одном и том же месте при очередном приеме препарата)[3].

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): артралгия[2], артрит[2], миалгия[2].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): гломерулопатия, включая гломерулонефрит[2], почечная недостаточность[3], острое нарушение функции почек (особенно у пациентов с существовавшей ранее почечной недостаточностью, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, нефритическим синдромом или у пациентов, одновременно принимающих диуретики)[3].

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): гинекомастия[2].

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): лихорадка[2], отеки, о которых сообщалось при приеме АСК в высоких (противовоспалительных) дозах (≥ 1,5 г/сутки).

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна (пострегистрационный опыт применения): отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени[2], увеличение концентрации креатинина в крови[2].

[1]нежелательные реакции, которые наблюдались при применении комбинации клопидогрела и АСК;
[2]нежелательные реакции, которые наблюдались при применении клопидогрела;
[3]нежелательные реакции, которые наблюдались при применении АСК.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 800 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы и лечение передозировки клопидогрела

Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

Симптомы и лечение передозировки АСК

Умеренная степень передозировки: головокружение, звон в ушах, головные боли, спутанность сознания и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боли в области желудка).

При выявлении симптомов тяжелой интоксикации возникают тяжелые нарушения кислотно-основного состояния. Первоначально возникающая гипервентиляция приводит к развитию дыхательного алкалоза. Затем развивается дыхательный ацидоз, как следствие ингибирующего влияния дыхательного алкалоза на дыхательный центр. Также вследствие присутствия салицилатов в крови развивается метаболический ацидоз. Кроме этого, появляются следующие симптомы: гипертермия и обильное потоотделение, приводящие к дегидратации, двигательное беспокойство, судороги, галлюцинации и развитие гипогликемии. Угнетение нервной системы может привести к развитию комы, коллапсу и остановке дыхания. Летальная доза АСК составляет 25–30 г. Плазменная концентрация салицилата свыше 300 мг/л (1,67 ммоль/л) подтверждает наличие интоксикации.

Передозировка салицилатов, особенно у маленьких детей, может приводить к развитию тяжелой гипогликемии и потенциально фатальному отравлению.

При острой и хронической передозировке АСК может развиться некардиогенный отек легких (см. раздел 4.8.).

При выявлении симптомов тяжелой передозировки требуется госпитализация. При умеренной интоксикации можно попытаться искусственно вызвать рвоту, в случае неудачи

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

показано промывание желудка. После этого следует принять внутрь (если пациент может глотать) или, в противном случае, ввести в желудок через зонд активированный уголь (адсорбент) и солевое слабительное.

С целью форсированного ощелачивания мочи для ускорения выведения салицилатов показано внутривенно-капельное введение 250 ммоль натрия бикарбоната в течение 3 часов под контролем pH мочи и кислотно-основного состояния. Предпочтительным лечением тяжелой передозировки является гемодиализ или перитонеальный диализ. При необходимости применяется симптоматическое лечение других проявлений интоксикации.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC30

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов, клопидогрел должен метаболизироваться с помощью изоферментов системы CYP450. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y12 рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (приблизительно 7–10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы CYP, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозировке 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60 %. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, в среднем, в течение 5 дней.

АСК обладает отличающимся от эффекта клопидогрела и дополняющим его механизмом антиагрегантного действия. АСК подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования простагландиновой циклооксигеназы-1 и вследствие этого, уменьшения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

образования тромбоксана А2, являющегося индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Этот эффект сохраняется в течение всего срока жизни тромбоцитов.

АСК не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, в то время как клопидогрел усиливает воздействие АСК на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Оба активных вещества в монотерапии и при одновременном применении способны предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности, при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность клопидогрела были оценены в двойных слепых исследованиях CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, в которых клопидогрел сравнивался с плацебо, в обоих случаях в сочетании с АСК и другой стандартной терапией.

Острый коронарный синдром

В исследование CURE было включено 12 562 пациента, которые перенесли острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), у которых в течение 24 ч после последнего эпизода появились боль в области грудной клетки или симптомы ишемии. В исследование были включены пациенты либо с изменениями ЭКГ, указывающими на новые ишемические явления (без подъема сегмента ST), либо с повышенными концентрациями кардиоферментов, либо с повышенными концентрациями тропонина I или T, по крайней мере, в 2 раза превышающими верхнюю границу нормы. Популяция пациентов включала в основном представителей белой европеоидной расы (82 %), 38 % женщин и 52 % пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Пациенты были рандомизированы в группы приема клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг, затем – 75 мг/сутки) или плацебо, и получали лечение в течение одного года. Пациенты также получали АСК (75-325 мг 1 раз/сутки) и другие стандартные методы лечения, такие как гепарин. Использование ингибиторов GPIIb/IIIa не разрешалось в течение 3 дней до рандомизации.

Количество пациентов с явлениями, включенными в первичную конечную точку исследования (летальный исход в результате сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда или инсульт), составило 582 человека (9,3 %) в группе приема клопидогрела, и 719 пациентов (11,41 %) в группе приема плацебо. Кроме того, наблюдалось снижение относительного риска на 20 % (95 % доверительный интервал [ДИ], 10-28 %; p = 0,00009) в группе применения клопидогрела.

К концу 12 месяца исходы, включенные в составную первичную конечную точку исследования (летальный исход в результате сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, инсульт или рефрактерная ишемия), были зарегистрированы у 1035 пациентов (16,54 %) в группе применения клопидогрела и 1187 пациентов (18,83 %) в группе применения плацебо. В группе применения клопидогрела наблюдалось снижение относительного риска на 14 % (95 % ДИ, 6-21 %, p = 0,0005).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В группе применения клопидогрела каждый компонент двух первичных конечных точек (летальный исход в результате сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, инсульт, рефрактерная ишемия) встречался реже, чем в группе применения плацебо. Преимущества применения клопидогрела гидросульфата отмечались на протяжении всего исследования (до 12 месяцев).

При проведении исследования CURE применение клопидогрела было связано с более низкой частотой летальных исходов в результате сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или инсульта. Эффективность клопидогрела была подтверждена независимо от дозы АСК (75-325 мг 1 раз в сутки). У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST оценивали безопасность и эффективность клопидогрела в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях – CLARITY и COMMIT.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с применением двойного слепого метода CLARITY принял участие 3491 пациент, включенный в течение 12 ч после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, всем включенным участникам было запланировано проведение тромболитической терапии. Пациенты были рандомизированы в группы приема клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сутки) или плацебо до проведения ангиографии, выписки из больницы или наступления 8 дня лечения. Пациенты также получали АСК (от 150 до 325 мг в качестве нагрузочной дозы, затем – 75–162 мг/сутки), фибринолитический препарат и, при необходимости, гепарин, в течение 48 часов. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 30 дней. Первичной конечной точкой было сочетание выявления окклюзии инфаркт-связанной артерии на ангиограмме перед выпиской пациента, летальный исход или развитие рецидивирующего инфаркта миокарда к моменту выполнения коронарной ангиографии. Популяция пациентов была в основном европеоидной (89,5 %) и включала 19,7 % женщин и 29,2 % пациентов ≥ 65 лет. В общей сложности 99,7 % пациентов получали фибринолитики (фибрин-специфические: 68,7 %, нефибрин-специфические: 31,1 %), 89,5 % – гепарин, 78,7 % – бета-адреноблокаторы, 54,7 % – ингибиторы АПФ и 63 % – статины.

Количество пациентов, достигших первичной конечной точки, составило 262 человека (15,0 %) в группе применения клопидогрела и 377 пациентов (21,7 %) в группе применения плацебо.

Проведено рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с применением двойного слепого метода COMMIT с факториальным дизайном 2×2 при участии 45 852 пациентов, у которых в течение 24 ч были зарегистрированы симптомы инфаркта миокарда и отклонения значений ЭКГ (т.е. подъем сегмента ST, снижение сегмента ST или блокада левой ветви пучка Гиса). Пациенты были рандомизированы в группу приема клопидогрела (75 мг/сутки) или плацебо в комбинации с АСК (162 мг/сутки) в течение 28 дней или до выписки из больницы в зависимости от того, что наступило ранее. Конечными точками были смерть от любой причины и развитие повторного инфаркта, инсульта или смерть.

Популяция пациентов включала 28 % женщин, 58 % пациентов ≥ 60 лет (26 % пациентов ≥ 70 лет), 55 % пациентов получали тромболитики, 68 % – ингибиторы АПФ, и только 3 % – ЧКВ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Клопидогрел значительно снизил относительный риск смерти от любой причины на 7 % (p = 0,029), а относительный риск комбинации повторного инфаркта, инсульта или смерти – на 9 % (p = 0,002).

Деэскалация ингибиторов рецепторов P2Y12 в терапии острого коронарного синдрома

Переход с терапии мощным ингибитором рецепторов P2Y12 на лечение клопидогрелом в сочетании с АСК после завершения острой фазы острого инфаркта миокарда изучался в двух рандомизированных клинических исследованиях (TOPIC и TROPICAL-ACS). В этих исследованиях также были получены клинические данные об исходах замены лекарственной терапии.

В рандомизированное открытое клиническое исследование TOPIC были включены пациенты с острым инфарктом миокарда, которым требовалось ЧКВ. В зависимости от группы, пациенты, получавшие АСК и один из более мощных ингибиторов рецепторов P2Y12 и не сообщавшие о развитии нежелательных явлений в течение одного месяца, были переведены на терапию комбинированным препаратом с фиксированными дозами АСК и клопидогрела (деэскалация двойной антитромбоцитарной терапии [ДАТТ]) или продолжали принимать ранее назначенные препараты (прежняя ДАТТ). Первичная конечная точка, включавшая в себя летальный исход от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт, экстренную реваскуляризацию, развитие кровотечения по шкале BARC ≥ 2 (Академический исследовательский консорциум по кровотечениям) через 1 год после острого инфаркта миокарда, была достигнута у 43 пациентов (13,4 %) в группе деэскалации ДАТТ и 85 пациентов (26,3 %) в группе продолжения неизмененной ДАТТ (p < 0,01). Эта статистически значимая разница была обусловлена, главным образом, меньшим количеством кровотечений, при этом не было зарегистрировано различий в ишемических осложнениях (p = 0,36), в то время как кровотечения по шкале BARC ≥ 2 случались реже в группе деэскалированной ДАТТ (4 %) против 14,9 % в группе неизмененной ДАТТ (p < 0,01). В рандомизированное открытое исследование TROPICAL-ACS было включено 2610 пациентов, перенесших ЧКВ, с положительным результатом анализа на биомаркеры повреждения миокарда при остром инфаркте миокарда. Пациенты были рандомизированы в группы применения прасугрела в дозах 5 или 10 мг/сутки (дни 0–14) (n = 1306) или прасугрела в дозах 5 или 10 мг/сутки (дни 0–7), затем была произведена деэскалация терапии на клопидогрел в дозе 75 мг/сутки (дни 8–14) (n = 1304) в сочетании с АСК (в дозе менее 100 мг/сутки). На 14 день была проведена оценка функции тромбоцитов. Пациенты из группы монотерапии прасугрелом продолжали принимать прасугрел в течение 11,5 месяцев. Деэскалированные пациенты проходили тестирование на высокую реактивность тромбоцитов (ВРТ). Если ВРТ ≥ 46 единиц, пациенты возвращались к прасугрелу в дозах 5 или 10 мг/сутки в течение 11,5 месяцев; если ВРТ < 46 единиц, пациенты продолжали принимать клопидогрел 75 мг/сутки в течение 11,5 месяцев. Таким образом, в группе управляемой деэскалации пациенты принимали либо прасугрел (40 %), либо клопидогрел (60 %). Все пациенты продолжали принимать АСК и наблюдались в течение одного года. Первичной конечной точкой был летальный исход в результате сердечно-сосудистых заболеваний, частота развития инфаркта миокарда, инсульта и кровотечений типа 2 или более тяжелых кровотечений по шкале BARC в течение 12 месяцев. В исследовании была достигнута первичная конечная точка не меньшей эффективности: неблагоприятные исходы были зарегистрированы у 95 пациентов (7 %) в группе применения управляемой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

деэскалации терапии и 118 пациентов (9 %) в контрольной группе (значение p не меньшей эффективности = 0,0004). Управляемая деэскалация терапии не привела к повышению риска развития осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) (2,5 % в группе деэскалации терапии по сравнению с 3,2 % в контрольной группе; значения p не меньшей эффективности = 0,0115). Также деэскалация терапии не увеличила вероятность развития исходов, включенных в дополнительную конечную точку: кровотечение типа 2 или более тяжелые кровотечения по шкале BARC (5 % в группе деэскалации терапии по сравнению с 6 % в контрольной группе [p = 0,23]). Совокупная частота развития кровотечений (тип 1–5 по шкале BARC) составила 9 % (114 явлений) в группе управляемой деэскалации терапии по сравнению с 11 % (137 явлений) в контрольной группе (p = 0,14).

Фибрилляция предсердий

В исследование ACTIVE-A были включены пациенты с фибрилляцией предсердий, у которых был хотя бы один фактор риска сосудистых событий и которые не могли получать терапию АВК из-за невозможности или нежелания принимать это лечение.

Исследование ACTIVE-A (n = 7554) было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием, в ходе которого было проведено сравнение терапии комбинацией клопидогрела в дозе 75 мг/сутки + АСК (n = 3772) и комбинацией плацебо + АСК (n = 3782). Рекомендуемая доза АСК составляла от 75 до 100 мг/сутки. Лечение продолжалось в течение периода до 5 лет.

Пациенты, рандомизированные для участия в программе ACTIVE – это пациенты с документально подтвержденной фибрилляцией предсердий, т.е. с постоянной формой фибрилляции предсердий либо как минимум с 2 эпизодами фибрилляции предсердий в течение последних 6 месяцев, у которых имелся по меньшей мере один из следующих факторов риска: возраст ≥ 75 лет или возраст от 55 до 74 лет в сочетании с сахарным диабетом, требующим лекарственной терапии, документально подтвержденным инфарктом миокарда в анамнезе или документально подтвержденным поражением коронарных артерий; терапия артериальной гипертензии; инсульт в анамнезе, ТИА или системная эмболия с локализацией вне ЦНС; дисфункция левого желудочка с фракцией выброса < 4 % или документально подтвержденное заболевание периферических артерий.

73 % пациентов, включенных в исследование ACTIVE-A, не могли принимать АВК по заключению врача в связи с неспособностью соблюдать назначенный режим мониторинга МНО, предрасположенностью к падениям или риском травмы головы или специфическим риском развития кровотечения; в 26 % случаев решение врача основывалось на нежелании пациента принимать АВК.

Популяция пациентов включала в себя 41,8 % женщин. Средний возраст составил 71 год, 41,6 % пациентов были ≥ 75 лет. В общей сложности 23,0 % пациентов получали антиаритмические препараты, 52,1 % – бета-адреноблокаторы, 54,6 % – ингибиторы АПФ и 25,4 % – статины.

Преимущество клопидогрела + АСК отмечалось на ранней стадии лечения и сохранялось на протяжении всего исследования в течение 5 лет; частота развития основных событий была неизменно ниже в группе применения комбинации клопидогрел + АСК по сравнению с группой применения комбинации плацебо + АСК.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Снижение риска развития существенных осложнений сосудистых заболеваний в группе применения комбинации клопидогрел + АСК было обусловлено статистически значимым снижением частоты новых случаев инсульта. Инсульт был зарегистрирован у 296 (7,8 %) пациентов, получавших клопидогрел + АСК, и у 408 (10,8 %) пациентов, получавших плацебо + АСК.

Частота ишемического инсульта была значительно ниже в группе клопидогрел + АСК, чем в группе плацебо + АСК.

Риск развития инсульта любой степени тяжести был ниже при использовании комбинации клопидогрел + АСК. Кроме того, при применении комбинации клопидогрел + АСК было зарегистрировано на 46 случаев развития неинвалидизирующих инсультов меньше и на 69 случаев развития инвалидизирующих инсультов или инсультов с летальным исходом меньше по сравнению с группой применения плацебо + АСК.

Наблюдалась тенденция к снижению частоты инфаркта миокарда в группе, получавшей клопидогрел + АСК. Показатели системной эмболии, не связанной с ЦНС, и смерти от сосудистых причин были одинаковыми в обеих группах. Эффективность клопидогрела + АСК была отмечена на ранней стадии и сохранялась на протяжении всего исследования до 5 лет; частота инсульта была стабильно ниже в группе клопидогрела + АСК по сравнению с группой плацебо + АСК. Клопидогрел + АСК снижали общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам. Общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам составило 30 276 в группе клопидогрел + АСК и 34 813 в группе плацебо + АСК.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Клопидогрел

При однократном и курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается в кишечнике.

Средние C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2,2–2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после его однократного приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела почками его абсорбция составляет примерно 50 %.

АСК

После всасывания АСК подвергается гидролизу с образованием салициловой кислоты, C_{max} которой в плазме крови достигается через 1 ч после приема АСК. Благодаря быстрому гидролизу через 1,5–3 ч после приема внутрь препарата Плагрил А АСК в плазме крови практически не определяется.

Распределение

Клопидогрел

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (на 98 % и 94 %, соответственно) и данная связь является ненасыщаемой вплоть до концентрации 100 мг/л.

АСК

АСК слабо связывается с белками плазмы крови и имеет небольшой объем распределения (10 л). Ее метаболит – салициловая кислота – хорошо связывается с белками плазмы крови, но ее связь с белками плазмы крови зависит от ее концентрации в плазме крови (нелинейная связь). При низких концентрациях (< 100 мкг/мл) около 90 % салициловой кислоты связывается с альбумином плазмы крови. Салициловая кислота хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, включая центральную нервную систему, грудное молоко и ткани плода.

Биотрансформация

Клопидогрел

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется по двум метаболическим путям. Первый путь: метаболизм осуществляется с помощью ферментов (эстераз), что приводит к гидролизу с образованием неактивного метаболита – производного карбоксильной кислоты (составляет 85 % от циркулирующих в системном кровотоке метаболитов). Второй путь: метаболизм с помощью нескольких изоферментов системы CYP. При этом вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. Активный метаболит образуется преимущественно с помощью CYP2C19 с участием некоторых других изоферментов, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов. После приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг C_{max} активного метаболита в 2 раза превышает таковую после приема в течение 4 дней поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг, при этом его C_{max} достигается приблизительно через 30–60 мин после приема клопидогрела.

АСК

АСК при приеме в сочетании с клопидогрелом быстро подвергается гидролизу в плазме крови до салициловой кислоты с периодом полувыведения ($T_{1/2}$), составляющим 0,3–0,4 ч для доз АСК 75–100 мг. Салициловая кислота, главным образом, подвергается конъюгации в печени с образованием салицилуровой кислоты, фенольного глюкуронида и ацильного глюкуронида, а также большого количества второстепенных метаболитов.

Элиминация

Клопидогрел

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50 % радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46 % радиоактивности – через кишечник. После однократного приема внутрь дозы 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

примерно 6 ч. После однократного и курсового приема клопидогрела $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

АСК

При приеме препарата Плагрил А салициловая кислота имеет период полувыведения из плазмы крови, приблизительно составляющий 2 ч. Метаболизм салицилата является насыщаемым и общий клиренс снижается при более высоких сывороточных концентрациях вследствие ограниченной способности печени к образованию салицилуровой кислоты и фенольного глюкуронида. После приема токсических доз АСК (10–20 г) плазменный период полувыведения может увеличиваться до 20 ч. При высоких дозах АСК элиминация салициловой кислоты соответствует кинетике нулевого порядка (то есть скорость элиминации зависит от концентрации в плазме крови) с периодом полувыведения, составляющим 6 ч или больше.

Почечная экскреция неизмененного активного вещества зависит от pH мочи. При повышении pH более 6,5 почечный клиренс свободного салицилата увеличивается с < 5 % до > 80 %. После приема терапевтических доз в моче обнаруживается приблизительно 10 % принятой дозы в виде салициловой кислоты, 75 % принятой дозы – в виде салицилуровой кислоты, 10 % принятой дозы – в виде фенольных глюкуронидов и 5 % принятой дозы – в виде ацильных глюкуронидов.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит – 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела при исследовании агрегации тромбоцитов *ex vivo* (*in vitro* исследование агрегации тромбоцитов в крови, взятой у пациента, принимавшего клопидогрел внутрь, то есть после метаболизма клопидогрела в организме) варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена изофермента CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85 %) и монголоидной расы (99 %). Другие аллели, с которыми связывается отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов изоферментов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент с низкой активностью изофермента CYP2C19 будет иметь два указанных выше аллеля гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости в общих популяциях людей с фенотипом с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют: у пациентов европеоидной расы – 2 %, у пациентов негроидной расы – 4 % и у монголоидной расы – 14 %. Для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19 существуют соответствующие тесты.

По данным перекрестного исследования (40 здоровых добровольцев) и по данным мета-анализа шести исследований (335 добровольцев, принимавших клопидогрел), в которые входили здоровые добровольцы с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(индуцированной АДФ) у здоровых добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У здоровых добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 по сравнению со здоровыми добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 принимали клопидогрел по схеме: 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме клопидогрела по схеме: 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью метаболизма с помощью изофермента CYP2C19, принимавших клопидогрел по схеме: 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен. Это связано с тем, что проведенные до настоящего времени клинические исследования не имели достаточного объема выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

Пациенты старше 75 лет

У добровольцев старше 75 лет при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекции дозы для лиц пожилого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 25 %) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, принимавших клопидогрел в дозе 75 мг/сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг пациентами с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Этническая принадлежность

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм, различается у представителей различных этнических групп.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Имеются ограниченные литературные данные по их распространенности среди представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить клиническое значение влияния генотипов изофермента CYP2C19 на клинические исходы.

На основании фармакокинетики и особенностей метаболизма обоих активных веществ препарата Плагрил А между ними не ожидается клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

Дети

Данные отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Таблетка клопидогрела, покрытая пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая

Маннитол

Кроскармеллоза натрия

Касторовое масло гидрогенизированное

Пленочная оболочка Опадрай розовый

Гипромеллоза 6 сР

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 400

Краситель железа оксид красный (Е172)

Таблетка ацетилсалициловой кислоты, покрытая кишечнорастворимой оболочкой

Ядро

Лактозы моногидрат

Крахмал прежелатинизированный

Лимонная кислота безводная

Кремния диоксид коллоидный

Стеариновая кислота

Пленочное покрытие

Гипромеллоза 6 cps

Пропиленгликоль

Тальк

Титана диоксид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Кишечнорастворимая оболочка

Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1] (метакриловой кислоты сополимер (тип С))

Макрогол 4000

Тальк

Капсулы желатиновые твердые размера 0el

Вода

Метилпарагидроксибензоат

Пропилпарагидроксибензоат

Титана диоксид (Е171)

Желатин

Черные чернила для нанесения надписи на крышечке и корпусе капсулы

Этанол

Изопропанол

Бутанол

Шеллак

Пропиленгликоль

Краситель железа оксид черный (Е172)

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистере из (ПВХ/АЛ/ПА) фольги/алюминиевой фольги.

По 3, 6, 10, 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16631
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Д-р Редди’с Лабораторис Лтд. / Dr. Reddy’s Laboratories Ltd.

8-2-337, Роад № 3, Банжара Хиллс, Хайдерабад, Телангана-500034, Индия / 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana-500034, India

Тел.: +91 40 4900 2900

Факс: +91 40 4900 2999

E-mail: mail@drreddys.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство фирмы «Д-р Редди’с Лабораторис Лтд.»

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

Тел: +7 (495) 795-39-39

E-mail: adverse@drreddys.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Плагрил А доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет https://eec.eaeunion.org/