ЛП-№(000388)-(РГ-RU) от 10.01.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Клопидогрел/АСК-Тева, 100 мг + 75 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ацетилсалициловая кислота + клопидогрел.

Каждая таблетка содержит 100,00 мг ацетилсалициловой кислоты и 97,87 мг клопидогрела гидросульфата, 75,00 мг в пересчете на клопидогрел.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная – 143,91 мг, касторовое масло гидрогенизированное – 2,83 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Овальные, двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета со слабым фиолетовым оттенком с гравировкой «CL7» на одной стороне и «S1» на другой стороне. Наличие вкраплений более светлого и более темного оттенка.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

- Вторичная профилактика атеротромботических осложнений

  У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:

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

  – с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса.
- Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмии)

Показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий с повышенным риском сосудистых осложнений терапия непрямыми антикоагулянтами, являющимися антагонистами витамина К (АВК), связана с большей клинической пользой по сравнению с применением только АСК или комбинации клопидогрела с АСК в отношении снижения риска развития инсульта.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Показано, что клопидогрел в комбинации с АСК снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, инфаркт миокарда, системную тромбоэмболию вне ЦНС или сердечно-сосудистую смерть, преимущественно за счет снижения частоты развития инсульта (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Клопидогрел/АСК-Тева применяется после начала лечения клопидогрелом и АСК в виде отдельных препаратов в соответствующих дозах и замещает прием отдельных препаратов клопидогрела и АСК.

Взрослые и пациенты старше 75 лет с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Острый коронарный синдром (ОКС)

Лечение начинают как можно раньше после появления симптомов.

Препарат Клопидогрел/АСК-Тева следует принимать по 1 таблетке 1 раз в сутки. Прием препарата Клопидогрел/АСК-Тева 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. При остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

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 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST лечение следует продолжать не менее 4-х недель.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Фибрилляция предсердий

Препарат Клопидогрел/АСК-Тева следует принимать по 1 таблетке 1 раз в сутки, после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 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 один 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекция режима дозирования не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 Клопидогрел/АСК-Тева у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Пациенты с почечной недостаточностью

Имеется ограниченный терапевтический опыт применения препарата у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Поэтому при применении препарата Клопидогрел/АСК-Тева у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Клопидогрел/АСК-Тева у детей младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или клопидогрелу, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы 4.4 и 5.2).
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (из-за содержания в составе препарата АСК) (см. разделы 4.4 и 5.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.
- Бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром 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).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

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).
- При травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства.
- 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).
- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте.
- 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 4.5).
- При бронхиальной астме и аллергии в анамнезе (повышенный риск развития аллергических реакций на АСК).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- 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 4.5).
- У пациентов с генетически обусловленным снижением активности изофермента CYP2C19 (см. раздел 5.2, подраздел *«Фармакогенетика»*, раздел 4.2).
- У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (из-за риска развития гемолиза) (см. раздел 4.8).
- При одновременном применении метотрексата в дозе более 20 мг в неделю (см. раздел 4.5).
- При указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций).
- 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.

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 активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов в периферической крови, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования. Одновременное применение препарата Клопидогрел/АСК-Тева с варфарином не рекомендуется, так как это может увеличить интенсивность кровотечения (см. раздел 4.5).

В связи с наличием в составе препарата Клопидогрел/АСК-Тева 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, СИОЗС и тромболитические препараты. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 Клопидогрел/АСК-Тева увеличивает время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно кровотечений из желудочно-кишечного тракта и внутриглазных кровоизлияний).

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме препарата Клопидогрел/АСК-Тева 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 Клопидогрел/АСК-Тева.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 чрескожному коронарному вмешательству и принимающие клопидогрел, могут иметь большую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной активностью изофермента CYP2C19. 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. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, эти тесты могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. разделы 5.2, подраздел *«Фармакогенетика»*, 4.3, подраздел *«С осторожностью»*, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Почечная недостаточность

Комбинацию клопидогрел+АСК не следует применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.3). Опыт применения клопидогрела у пациентов легкой и умеренной почечной недостаточностью 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.

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 инфекции 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 Клопидогрел/АСК-Тева должен применяться под тщательным медицинским наблюдением у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) из- за риска развития гемолиза (см. раздел 4.8).
- Следует избегать одновременного приема левотироксина и салицилатов, особенно в дозах выше 2,0 г/сутки (см. раздел 4.5).

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Препарат Клопидогрел/АСК-Тева следует применять с осторожностью у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечными кровотечениями в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 Клопидогрел/АСК-Тева 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 Клопидогрел/АСК-Тева незначительные побочные эффекты со стороны ЖКТ, 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 случаях 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 ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат Клопидогрел/АСК-Тева содержит лактозу безводную. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Препарат Клопидогрел/АСК-Тева содержит касторовое масло гидрогенизированное, которое может вызвать расстройство желудка и диарею (понос).

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 в следствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Лечение следует проводить с осторожностью.

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 ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения (см. раздел 4.4).

Тромболитики

Безопасность одновременного применения клопидогрела, фибрин-специфических или не фибрин-специфических тромболитических средств и гепарина была проанализирована у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 совместному применению препарата Клопидогрел/АСК-Тева и тромболитических средств при их одновременном применении следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

Между ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa и препаратом Клопидогрел/АСК-Тева возможно фармакодинамическое взаимодействие, что требует осторожности при их одновременном применении.

Гепарин

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между препаратом Клопидогрел/АСК-Тева и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, в связи с чем их одновременное применение требует осторожности (см. раздел 4.4).

Непрямые антикоагулянты

Одновременный прием препарата Клопидогрел/АСК-Тева и пероральных антикоагулянтов (варфарина) может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется. Клопидогрел в дозе 75 мг не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения Международного нормализованного отношения (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.

Нестероидные противовоспалительные препараты

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Поэтому применение НПВП, в том числе, ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с препаратом Клопидогрел/АСК-Тева 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 г 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

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 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 CYP2C9

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 CYP2C9. Мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол.

Одновременное применение с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола), не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо применение ингибиторов протонной помпы одновременно с приемом препарата Клопидогрел/АСК-Тева, то следует применять ингибитор протонной помпы с незначительным влиянием на активность изофермента CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол.

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8

Клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования in vitro показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

лекарственных препаратов, преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела).

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, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;
- антацидные лекарственные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9, что может приводить к повышению концентраций в плазме крови некоторых лекарственных средств, например, фенитоина, толбутамида и некоторых НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9.

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 Клопидогрел/АСК-Тева (в связи с наличием АСК в составе препарата Клопидогрел/АСК-Тева), так как АСК может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что, в свою очередь, может увеличить его миелотоксическое действие (см. раздел «С осторожностью»);
- *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 кардиопротективного действия;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- *ацетазоламид:* рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении салицилатов и ацетазоламида из-за повышения риска развития метаболического ацидоза;
- *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:* салицилаты, особенно в дозах более 2,0 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, приводящим к повышению общей сывороточной концентрации вальпроевой кислоты и сывороточной концентрации ее свободной фракции;
- *тенофовир:* одновременное применение тенофовира дизопроксил фумарата и НПВП может увеличивать риск развития почечной недостаточности;
- *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, блокаторы рецепторов гликопротеина GPIIb/IIIa и гормонозаместительная терапия: в клинических исследованиях по применению клопидогрела в комбинации с АСК в поддерживающих дозах ≤ 325 мг, проведенных с участием более чем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

30000 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

В качестве меры предосторожности препарат Клопидогрел/АСК-Тева не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, также, в связи с наличием в составе препарата НПВП (АСК), его не следует применять женщинам с 20-ой недели беременности из-за возможного развития 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 контролированных исследований у беременных женщин не проводилось. У АСК было установлено наличие тератогенного действия, хотя в клинических исследованиях было установлено, что дозы АСК до 100 мг/сутки, ограниченно применяемые в акушерстве и требующие специализированного мониторинга, показали себя безопасными.

Лактация

Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Клопидогрел/АСК-Тева 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

Влияние препарата Клопидогрел/АСК-Тева на фертильность у людей не исследовано.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Обычно препарат Клопидогрел/АСК-Тева 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 неблагоприятных побочных 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 44000 пациентов, в том числе, более чем у 12000 пациентов, принимавших его в течение года или более, и у 30000 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 эффекты (НЭ), наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, а также в рамках постмаркетингового 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 постмаркетинговом применении препарата, главным образом, они возникали в течение первого месяца терапии.

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 клопидогрел+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 появления; кровотечения с летальным исходом[1].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии со следующей классификацией: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100); редко (≥ 1/10000 и < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – большие кровотечения[1] [угрожающие жизни кровотечения, требующие переливания 4-х 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]; нечасто – уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови ≤ 80x10^9/л, но > 30x10^9/л[1], уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови[1], эозинофилия[1], удлинение времени кровотечения[1]; редко – нейтропения[1], включая тяжелую нейтропению (< 0,45x10^9/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 ≤ 30x10^9/л[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 (постмаркетинговый опыт применения) – анафилактоидные реакции[2], сывороточная болезнь[2], перекрестные реакции гиперчувствительности с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел)[2] (см. раздел 4.4), анафилактический шок[3], усиление симптомов пищевой аллергии[3].

Нарушения метаболизма и питания: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) – гипогликемия[3], подагра[3].

Психические нарушения: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) – спутанность сознания[2], галлюцинации[2].

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головная боль[1], головокружение[1] и парестезия[1]; редко – вертиго[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) – изменения вкусовых ощущений[2], агевзия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) – потеря слуха[3], шум в ушах[3].

Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) – синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/ аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел[2,3].

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна (постмаркетинговый 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 (постмаркетинговый 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 (постмаркетинговый 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 ацетилсалициловую кислоту[3].

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) – гепатит (неинфекционной природы)[2], острая печеночная недостаточность[2], повышение активности «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 (постмаркетинговый опыт применения) – макулезно-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 (постмаркетинговый опыт применения) – артралгия[2], артрит[2], миалгия[2].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна (постмаркетинговый 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 (постмаркетинговый опыт применения) – гинекомастия[2].

Общие нарушения и реакции в месте введения: частота неизвестна (постмаркетинговый 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 (постмаркетинговый опыт применения) – отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени[2], увеличение концентрации креатинина в крови[2].

[1]НЭ, которые наблюдались при применении комбинации клопидогрела и АСК;

[2]НЭ, которые наблюдались при применении клопидогрела;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

[3]НЭ, которые наблюдались при применении АСК.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Казахстан

010000, г. Нур-Султан, район Байконыр, ул. Амангелді Иманова, д.13

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон 8 (7172) 78 99 11

Эл.почта: farm@dari.kz

https://www.ndda.kz/

Республика Беларусь

220037 г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (ЦЭИЗ)

Телефон: +375-17-231-85-14

Факс: +375-17-252-53-58

Эл.почта: rcpl@rceth.by

https://www.rceth.by/

Республика Армения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

0051, Ереван, пр. Комитаса 49/4
АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриэляна»
Горячая линия: (+374 10) 20-05-05,
(+374 96) 22-05-05
Эл.почта: vigilance@pharm.am
http://www.pharm.am/

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 (ЖКТ) (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 показано

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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-х 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

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 цитохрома P450 (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 другими агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобожденным АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома P450, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, в среднем, в течение 5 дней.

Ацетилсалициловая кислота (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 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.

Фармакодинамические эффекты

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

Клиническое исследование ACTIVE-A показало, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с АСК (по сравнению с приемом только одной АСК) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне сосудов центральной нервной системы (ЦНС) или смерти от сосудистых причин, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта. Преимущество приема клопидогрела в сочетании с АСК по сравнению с приемом АСК в сочетании с плацебо выявлялось рано и сохранялось на протяжении всего периода исследования (до 5 лет). Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, было в основном обусловлено бóльшим уменьшением частоты инсультов.

Риск развития инсульта любой степени тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне сосудов ЦНС или смерти от сосудистых причин. Кроме этого, применение клопидогрела в сочетании с АСК уменьшало общее количество дней госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Клопидогрел

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

Средние максимальные концентрации (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 минут после его однократного приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела почками его абсорбция составляет примерно 50%.

Ацетилсалициловая кислота

После всасывания АСК подвергается гидролизу с образованием салициловой кислоты, C_{max} которой в плазме крови достигаются через 1 час после приема АСК. Благодаря быстрому гидролизу через 1,5-3 часа после приема внутрь препарата Клопидогрел/АСК-Тева АСК в плазме крови практически не определяется.

Распределение

Клопидогрел

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 in vitro является ненасыщаемой вплоть до концентрации 100 мг/л.

Ацетилсалициловая кислота

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 ЦНС, 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 цитохрома Р450. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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-х дней поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг, при этом его C_{max} достигается приблизительно через 30-60 минут после приема клопидогрела.

Ацетилсалициловая кислота

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

Ацетилсалициловая кислота

При приеме препарата Клопидогрел/АСК-Тева салициловая кислота имеет $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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%, негроидной расы – 4% и 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) (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 коррекция дозы для лиц пожилого возраста.

Нарушения 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 в сутки.

Нарушения 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, отлична у представителей различных этнических групп. 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 Клопидогрел/АСК-Тева между ними не ожидается клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

Дети

Данные отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактоза безводная,

целлюлоза микрокристаллическая,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

кросповидон,

глицерил дибегенат,

касторовое масло гидрогенизированное,

краситель пигментная смесь фиолетовая PB-200001:

лактозы моногидрат,

кармин,

индигокармин алюминиевый лак.

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 30 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 7 таблеток в Ал/Ал блистер.

По 2, 4 блистера по 7 таблеток или по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Актавис Групп ПТС ехф.,

Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур, Исландия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2022 № 16362
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Республика Казахстан

ТОО «ратиофарм Казахстан»

050059 (A15E2P), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж.

Тел. +7 (727) 325-16-15

info.tevakz@tevapharm.com

Республика Беларусь

Представительство ООО Actavis International Limited (Республика Мальта) в Республике Беларусь

220030 Республика Беларусь, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 2-ой этаж, офисы 132, 135.

Тел. +375 17 388 68 17

Info.Belarus@tevapharm.com

Республика Армения

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

Info.Armenia@tevapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000388)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 13.10.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Клопидогрел/АСК-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: https://eec.eaeunion.org