Инструкция по применению
Клопидогрел/АСК-Тева Таблетки 100 мг + 75 мг 100 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Исландия
Производитель: Актавис
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Ацетилсалициловая кислота+Клопидогрел
Количество в упаковке: 100
Дозировка действующего вещества: 100 мг+ 75 мг

Описание

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.

Действующее вещество

Ацетилсалициловая кислота+Клопидогрел

Состав

Каждая таблетка содержит 100,00 миллиграмм ацетилсалициловой кислоты и 97,87 миллиграмм клопидогрела гидросульфата, 75,00 миллиграмм в пересчете на клопидогрел. Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) препарата являются: лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, глицерил дибегенат, касторовое масло гидрогенизированное, краситель пигментная смесь фиолетовая РВ- 200001 (лактозы моногидрат, кармин, индигокармин алюминиевый лак).

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Клопидогрел При однократном и курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг в

сутки клопидогрел быстро всасывается в кишечнике. Средние максимальные концентрации (Cmax) 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, Cmax 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 (&lt: 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. Метаболизм 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 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 Cmax активного метаболита в 2 раза превышает таковую после приема в течение 4-х дней поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг, при этом его Cmax 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 (T1/2), 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. Выведение Клопидогрел В течение 120 ч после приема внутрь человеком 14С-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46% радиоактивности – через кишечник. После однократного приема внутрь дозы 75 мг Т1/2 клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного и курсового приема клопидогрела Т1/2 основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч. Ацетилсалициловая кислота При приеме препарата Клопидогрел/АСК-Тева салициловая кислота имеет Т1/2 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 Т1/2 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 Т1/2, 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 &lt: 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.

Показания

Препарат Клопидогрел/АСК-Тева показан для применения у взрослых пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений (осложнения, возникающие в результате атеротромбоза*, таких как ишемический инсульт (острое нарушение кровообращения в головном или спинном мозге), инфаркт миокарда (острая болезнь с поражением сердечной мышцы в результате внезапного нарушения кровоснабжения). *атеротромбоз – заболевание, которое характеризуется наличием разрыва, трещины на поверхности атеросклеротической бляшки (очаговое утолщение внутренней оболочки артерии), которые «прикрыты» тромбом различных размеров. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (состояния, вызванные острым прогрессирующим уменьшением кровоснабжения по коронарным артериям сердечной мышцы): 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 (ликвидация тромбов с помощью консервативных методов лечения). Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений (осложнений, вызванных острой закупоркой (эмболия) кровеносного сосуда тромбом, оторвавшимся от места своего образования) у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) – чрезмерно частые хаотичные сокращения или подергивания мышечных элементов предсердий. У пациентов с фибрилляцией предсердий с повышенным риском сосудистых осложнений терапия лекарственными средствами, тормозящими процесс свертывания крови (непрямыми антикоагулянтами), связана с большей клинической пользой по сравнению с применением только ацетилсалициловой кислоты или комбинации клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой в отношении снижения риска развития инсульта (острое нарушение кровообращения в головном или спинном мозге). Пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), имеющим, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать лекарственные средства, тормозящие процесс свертывания крови (например, при имеющемся особом риске развития кровотечения, неспособность пациента, по мнению врача, адекватно контролировать МНО (международное нормализованное отношение) или В случае непереносимости или наличия противопоказаний приема препаратов, тормозящих процесс свертывания крови), для предотвращения атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, показан прием клопидогрела в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. В результате исследований было показано, что терапия клопидогрелом в комбинации с ацетилсалициловой кислотой снижала частоту случаев, включавших инсульт, инфаркт миокарда, системную тромбоэмболию вне центральной нервной системы (закупорка (эмболия) кровеносного сосуда тромбом, оторвавшимся от места своего образования) или сердечно-сосудистую смерть (смерть, связанная с сердечными причинами), преимущественно за счет снижения частоты развития инсульта. Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 1 таблетке один раз в сутки. Препарат Клопидогрел/АСК-Тева применяют вне зависимости от приема пищи. Вы должны принимать лекарство каждый день в одно и то же время.

Противопоказания

Аллергия на действующие вещества или другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша): тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью): тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты): острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние: бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов: синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВП (из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты): мастоцитоз (хроническая болезнь, характеризующаяся увеличением тучных клеток в коже, лимфатических узлах, костном мозге, селезенке и некоторых других органах), при котором применение ацетилсалициловой кислоты может вызвать тяжелые реакции гиперчувствительности (повышенная чувствительность организма к какому-либо веществу), включая развитие шока с гиперемией кожных покровов, снижением артериального давления, тахикардией (повышенная частота сердечных сокращений) и рвотой (из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты): беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Беременность, кормление грудью и фертильность»). Если Вы считаете, что любое из перечисленного относится к Вам, сообщите об этом Вашему лечащему врачу.

Применение при беременности и кормлении грудью

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом. Не применяйте Клопидогрел/АСК-Тева в случае, если Вы беременны. Не применяйте Клопидогрел/АСК-Тева в случае, если Вы кормите грудью ребенка. У ацетилсалициловой кислоты было установлено наличие негативного влияния на развитие эмбриона.

Побочные действия

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 исходом1. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: 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 кровотечения1 [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 сосудов1,2, кровоподтеки2, гематомы2, лейкопения1; нечасто – уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови1, тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови ≤ 80х109/л, но > 30х109/л1, уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови1, эозинофилия1, удлинение времени кровотечения1; редко - нейтропения1, включая тяжелую нейтропению (< 0,45х109/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 вмешательства1; 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, конъюнктивальные2), внутриглазные кровоизлияния со значительным ухудшением зрения1, забрюшинные кровоизлияния1; очень редко – апластическая анемия1, тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови < 30х109/л1; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - тромбоцитопения3, гемолитическая анемия у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы3, агранулоцитоз2,3; апластическая анемия2,3/ панцитопения2,3, бицитопения3, нарушения костномозгового кроветворения3, нейтропения3, лейкопения3, гранулоцитопения3, анемия1, приобретенная гемофилия А2, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)2, серьезные случаи кровотечений2, главным образом, кровоизлияний в ткани кожи2, в кости, мышцы и полость суставов (гемартроз)2, в глазные ткани (конъюнктивальные, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза)2, кровотечения из дыхательных путей2, кровохарканье2, носовые кровотечения2, гематурия2, кровотечения из операционной раны2; внутричерепные кровоизлияния3, включая случаи со смертельным исходом3, 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 центральной и периферической нервной системы: нечасто - головная боль1, головокружение1 и парестезия1; редко - вертиго1; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - изменения вкусовых ощущений2, агевзия. Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто - желудочно-кишечные кровотечения1, диспепсия1, абдоминальные боли1, диарея1; нечасто - тошнота1, гастрит1, метеоризм1, запор1, рвота1, язва желудка1 и язва двенадцатиперстной кишки1; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - колит2,3 (включая язвенный или лимфоцитарный колит)2, панкреатит2, стоматит2, эзофагит3, ульцерация/перфорация пищевода3, эрозивный гастрит3, эрозивный дуоденит3, язва или язвенная перфорация желудка и/или двенадцатиперстной кишки3, симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, такие как гастралгия3 (см. раздел «Особые указания»), язвы тонкого кишечника (тощая и подвздошная кишка)3 и толстого кишечника (ободочная и прямая кишка)3, перфорация кишечника3 (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 ацетилсалициловую кислоту3. Нарушения со

стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - гепатит (неинфекционной природы)2, острая печеночная недостаточность2, повышение активности «печеночных» ферментов3, поражение печени, главным образом, гепатоцеллюлярное3, хронический гепатит3. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожная сыпь1, кожный зуд1; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - макулезно-папулезная, эритематозная или эксфолиативная кожная сыпь2, крапивница2, кожный зуд2, ангионевротический отек2, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)2, острый генерализованный экзантематозный пустулез2, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)2, экзема2, плоский лишай2, 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 иммунной системы: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - анафилактоидные реакции2, сывороточная болезнь2, перекрестные реакции гиперчувствительности с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел)2 (см. раздел «Особые указания»), анафилактический шок3, усиление симптомов пищевой аллергии3. Нарушения психики: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - спутанность сознания2, галлюцинации2. Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - васкулит2,3, включая пурпуру Шенлейн-Геноха3, снижение артериального давления2. Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) – синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/ аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел2,3. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) -бронхоспазм2, интерстициальный пневмонит2, эозинофильная пневмония2, некардиогенный отек легких при хроническом приеме препарата, связанный с реакцией гиперчувствительности3. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - артралгия2, артрит2, миалгия2. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - гломерулопатия, включая гломерулонефрит2, почечная недостаточность3, 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 половых органов и молочной железы: частота неизвестна

(постмаркетинговый опыт применения) – гинекомастия2. Общие расстройства: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - лихорадка2. Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени2, увеличение концентрации креатинина в крови2. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - гипогликемия3, подагра3. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - потеря слуха3, шум в ушах3. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, о которых сообщалось при приеме АСК в высоких (противовоспалительных) дозах (> 1,5 г/сутки). 1НЭ, которые наблюдались при применении комбинации клопидогрела и АСК; 2НЭ, которые наблюдались при применении клопидогрела; 3НЭ, которые наблюдались при применении АСК.

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 «Побочное действие»). При выявлении симптомов тяжелой передозировки требуется госпитализация. При умеренной интоксикации можно попытаться искусственно вызвать рвоту, в случае неудачи 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-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.