МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Коплавикс®

Регистрационный номер:

Торговое название: Коплавикс®.

Международное непатентованное или группировочное название: Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел &.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В одной таблетке содержатся:

действующие вещества: клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел – 75 мг), ацетилсалициловая кислота – 100 мг;

вспомогательные вещества:

ядро: маннитол – 68,925 мг, макрогол-6000 – 34,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 144,764 мг, гипролоза низкозамещенная – 19,567 мг, касторовое масло гидрогенизированное – 3,300 мг, стеариновая кислота – 1,161 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,631 мг, крахмал кукурузный – 11,111 мг;

оболочка: Опадрай® розовый* - 20,0 мг, воск карнаубский - следы.

* – Опадрай® розовый содержит лактозы моногидрат, гипромеллозу, титана диоксид (Е 171), триацетин, краситель железа оксид красный (Е 172).

Описание

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета с гравировкой С75 на одной стороне и А100 на другой стороне.

9 4 8 2 2

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC30

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами (рецепторами аденозиндифосфата) и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, за счет того, что блокирует активацию тромбоцитов высвобождаемым АДФ. В связи с необратимостью связи клопидогрела с АДФ-рецепторами тромбоцитов тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно достаточное ингибирование агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 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.

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 A_2, 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.

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.

Фармакокинетика

Всасывание

Клопидогрел

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

Средние максимальные концентрации 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, максимальные концентрации которой в плазме крови достигаются через 1 ч после приема АСК. Благодаря быстрому гидролизу через 1,5-3 ч после приема внутрь препарата Коплавикс® 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.

АСК

АСК слабо связывается с белками плазмы крови и имеет небольшой объем распределения (10 л). Её 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.

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 максимальная концентрация (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 мин после приема клопидогрела.

АСК

АСК при приеме в сочетании с клопидогрелом быстро подвергается гидролизу в плазме крови до салициловой кислоты с периодом

полувыведения, 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 приёма внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50 % радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46 % радиоактивности – через кишечник. После однократного приема внутрь дозы 75 мг период полувыведения клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного и курсового приема клопидогрела период полувыведения основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

АСК

При приеме препарата Коплавикс® 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 европеоидов 2 %, у негроидов 4 % и у китайцев 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 клинические исследования не имели достаточного объема выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

- Лица пожилого возраста

У добровольцев пожилого возраста (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.

- Дети и подростки

Данные отсутствуют.

- 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 в сутки.

- Пациенты с нарушением функции печени

После ежедневного в течение 10 дней приёма 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. Имеются ограниченные литературные данные по их распространенности среди представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить клинического значения влияния генотипов изофермента CYP2C19 на клинические исходы.

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

Показания к применению

Этот комбинированный препарат показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Предотвращение 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.

Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)

- У взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата.
- 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 [АСК]).
- 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 ацетилсалициловой кислоты).
- Редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы (из-за содержания в составе препарата лактозы).

- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

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 (клиренс креатинина 60-30 мл/мин) (ограниченный клинический опыт применения).
- При травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства (см. раздел «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).
- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (см. раздел «Особые указания»).
- При одновременном применении НПВП, в том числе, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- При одновременном применении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и тромболитических препаратов (см разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- 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. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- У пациентов с генетически обусловленным снижением активности изофермента CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармакогенетика», разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).
- У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (из-за риска развития гемолиза) (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»).
- При одновременном применении метотрексата в дозе более 20 мг в неделю (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- При указаниях анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций, см. раздел «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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в третьем триместре беременности.

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 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.

Период грудного вскармливания

Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить, так как установлено, что АСК выделяется в грудное молоко, а исследования на крысах показали, что клопидогрел и/или его метаболиты также экскретируются в молоко лактирующих крыс. Выделяется или нет клопидогрел в женское грудное молоко неизвестно.

Способ применения и дозы

Способ применения

Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Дозы

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Острый коронарный синдром (ОКС)

Лечение начинают как можно раньше после появления симптомов. Прием препарата Коплавикс® 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.

Фибрилляция предсердий

Препарат Коплавикс® следует принимать один 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 «Фармакокинетика»). 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

Дети

Безопасность и эффективность у детей до настоящего времени не установлена.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции 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 Коплавикс® у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Пациенты с почечной недостаточностью

Имеется ограниченный терапевтический опыт применения препарата у пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью. Поэтому при применении препарата Коплавикс® у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Побочное действие

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 и при постмаркетинговом применении комбинации клопидогрел+АСК, клопидогрела в монотерапии и АСК в монотерапии.

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; частота неизвестна – определить частоту возникновения НЭ по имеющимся данным не представляется возможным.

Условные обозначения:

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

[2]НЭ, которые наблюдались при применении клопидогрела;

[3]НЭ, которые наблюдались при применении АСК.

Геморрагические нежелательные явления (пурпура/кровоподтеки; носовые кровотечения; гематурия; кровоизлияния в ткани кожи, в кости и мышцы; гематомы; кровоизлияния в полость суставов [гемартрозы], в конъюнктиву, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза; кровотечения из дыхательных путей, кровохарканье; кровотечения из операционной раны; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты); кровотечения из желудочно-кишечного тракта, забрюшинные кровоизлияния и др.)

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 лечения.

- *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].

  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 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 % (клопидогрел + АСК) и 6,3 % (одна АСК).

- *Нечасто*: кровотечения с летальным исходом[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]).
- *Редко:* внутриглазные кровоизлияния со значительным ухудшением зрения[1], забрюшинные кровоизлияния[1].
- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* 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 крови и лимфатической системы

- *Нечасто:* уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови $\leq 80x10^9$/л, но $> 30x10^9$/л[1]; лейкопения[1]; уменьшение количества

нейтрофилов в периферической крови[1], эозинофилия[1], удлинение времени кровотечения[1].

- *Редко:* нейтропения[1], включая тяжелую нейтропению (< 0,45×10^9/л)[1]. 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.
- *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].

Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы

- *Нечасто:* головная боль[1], головокружение[1] и парестезии[1].
- *Редко*: вертиго[1].
- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* изменения вкусовых ощущений[2].

Нарушения со стороны пищеварительной системы

- *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 «Особые указания»), 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 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], зуд[1].
- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* макулезно-папулезная, эритематозная или эксфолиативная кожная сыпь[2], крапивница[2], 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 иммунной системы

- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* анафилактоидные реакции[2], сывороточная болезнь[2], перекрёстные реакции гиперчувствительности с другими тиенопиридинами (такими как

тиклопидин, празугрел)[2] (см. раздел «Особые указания»), анафилактический шок[3], усиление симптомов пищевой аллергии[3].

Нарушения психики

- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* спутанность сознания[2], галлюцинации[2].

Нарушения со стороны сосудов

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

Нарушения со стороны сердца

- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: синдром Коуниса (аллергический коронарный синдром), обусловленный реакцией гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту[3].

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].

Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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 половых органов и молочной железы

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

Общие расстройства

- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* лихорадка[2].

Лабораторные и инструментальные данные

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* гипогликемия[3], подагра[3].

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения

- Отеки, о которых сообщалось при приеме АСК в высоких (противовоспалительных) дозах.

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 ацетилсалициловой кислоты 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.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты, ассоциирующиеся с риском развития кровотечения

Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие потенциального аддитивного эффекта. Одновременное применение

лекарственных препаратов, ассоциирующихся с риском развития кровотечения, следует проводить с осторожностью.

Тромболитики

Безопасность совместного 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 совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК. В связи с недостаточностью клинических данных по совместному применению препарата Коплавикс® и тромболитических средств при их совместном применении следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

Между ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa и препаратом Коплавикс® возможно фармакодинамическое взаимодействие, что требует осторожности при их совместном 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 Коплавикс® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, в связи с чем их совместное применение требует осторожности (см. раздел «Особые указания»).

Непрямые антикоагулянты

Одновременный прием препарата Коплавикс® 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.

НПВП

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 циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в сочетании с препаратом Коплавикс® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

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.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (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

Сильные 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 сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C9. Сильными 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 сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола), не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо применение ингибиторов протонной помпы одновременно с приемом препарата Коплавикс®, 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 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).

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 совместно 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 Коплавикс® (в связи с наличием АСК в составе препарата Коплавикс®), 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 доза АСК для кардиопротективного действия;

- *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 «Особые указания»).

- *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 «Особые указания).

- *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.

- *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 «Особые указания»).

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 30000 пациентов, не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий с этими препаратами.

Особые указания

Кровотечения и гематологические нарушения

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. раздел «Побочное действие»), 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. Одновременное применение препарата Коплавикс® с варфарином не рекомендуется, так как это может увеличить интенсивность кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В связи с наличием в составе препарата Коплавикс® 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.

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 Коплавикс® 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 Коплавикс® 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 приёму любого нового лекарственного препарата, пациенты должны информировать врача (в том числе, стоматолога) о лечении препаратом Коплавикс®.

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 препарата Коплавикс® 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 активированного частичного тромбопластинового времени, 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 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. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, эти тесты

могут быть использованы при выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы»), 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, празугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел «Побочное действие»). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как 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.

Почечная недостаточность

Клопидогрел + АСК не следует применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»). 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

Клопидогрел + АСК не должен применяться у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»). Опыт

применения клопидогрела у пациентов с заболеваниями печени средней тяжести, которые могут иметь предрасположенность кровотечениям, ограничен. Поэтому у этой группы пациентов клопидогрел + АСК должен 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 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 желудочно-кишечного тракта при его приеме на фоне лечения АСК. Поэтому следует соблюдать осторожность при употреблении алкоголя (этанола) во время лечения АСК (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Кроме этого, пациенты должны быть предупреждены о риске развития кровотечения вследствие хронического употребления больших количеств алкоголя (этанола) во время приема комбинации клопидогрел + АСК.
- Препарат Коплавикс® должен применяться под тщательным медицинским наблюдением у пациентов с недостаточностью глюкозы-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД) из-за риска развития гемолиза (см. разделы «С осторожностью», «Побочное действие»).
- Следует избегать одновременного приема левотироксина и салицилатов, особенно в дозах выше 2,0 г/сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Препарат Коплавикс® 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 желудочно-кишечного тракта, которые могут быть проявлениями язвенных поражений желудка, способных привести к желудочному кровотечению.

При лечении препаратом Коплавикс® 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 Коплавикс® 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.

Прочее

Препарат содержит касторовое масло гидрогенизированное, что может вызвать желудочное расстройство или диарею.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

Обычно Коплавикс® 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 «Побочное действие») 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 75 мг.

По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ//Алюминиевый блистер.

По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ//Алюминиевый блистер.

По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи, Франция.

Производитель:

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

Sanofi Wintrop Industrie, France.

1 rue de la Vierge, Ambares et Lagrave F-33565, Carbon Blanc Cedex, France

Претензии потребителей направлять по адресу:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

Руководителя отдела регистрации М. Н. Маликова

ФГБУ ЦМЭСМП МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 5