



**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
КОПЛАВИКС®
COPLAVIX®**

Регистрационный номер: ЛП-000163.

Торговое название препарата: Коплавикс®.

Международное непатентованное название или группировочное название:
ацетилсалициловая кислота + клопидогрел.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной 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 (E 171), триацетин, краситель железа оксид красный (E 172).

Описание: Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой светло-розового цвета с гравировкой C75 на одной стороне и A100 на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC30.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Клопидогрел (а точнее 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, а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления 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 подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования циклооксигеназы-1 и вследствие этого уменьшения образования тромбоксана A₂,

являющегося индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Этот эффект сохраняется в течение всего срока жизни тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, в то время как клопидогрел усиливает воздействие ацетилсалициловой кислоты на коллагениндуцированную агрегацию тромбоцитов. Оба активных вещества способны предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности, при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

Фармакокинетика

Клопидогрел

Всасывание

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

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 минут после приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела с мочой его абсорбция составляет примерно 50%.

Распределение

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

Метаболизм

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый - через эстеразы и последующий гидролиз с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), а второй путь – через систему цитохрома P450. Вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксоклопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом.

Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. In vitro этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов P450, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях in vitro, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, агрегацию тромбоцитов.

Выведение

В течение 120 часов после приёма внутрь человеком ¹⁴C-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46% радиоактивности - кишечником.

После однократного приема внутрь дозы в 75 мг период полувыведения клопидогрела составляет примерно 6 часов. После однократного приема и приема повторных доз период полувыведения основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 часов.

Фармакогенетика

Несколько полиморфных ферментов системы P450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита - 2-оксоклопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов ex vivo, отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19.

Аллель гена CYP2C19*1 отвечает за нормально функционирующий метаболизм, тогда как аллели гена изофермента CYP2C19*2 и изофермента CYP2C19*3 ответственны за сниженный метаболизм. Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% среди представителей европеоидной расы и в 99% среди представителей монголоидной расы. Другие аллели, обуславливающие сниженный метаболизм, представлены изоферментами CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции. Опубликованные данные по частоте встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19 представлены в таблице.

Частота встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19

	Частота %		
	Европеоиды (n=1356)	Негроиды (n=966)	Монголоиды (n=573)
Интенсивный метаболизм изофермента CYP2C19*1/*1	74	66	38
Промежуточный метаболизм Изофермента CYP2C19*1/*2 или *1/*3	26	29	50
Сниженный метаболизм Изофермента CYP2C19*2/*2 или *2/*3 или *3/*3	2	4	14

Влияние генотипа изофермента CYP2C19 на фармакокинетику активного метаболита клопидогрела было исследовано у 227 человек в 7 опубликованных исследованиях. У лиц со сниженным метаболизмом изофермента CYP2C19 наблюдалось уменьшение максимальной

концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) активного

метаболита на 30-50% после приема нагрузочной дозы в 300 мг или 600 мг и последующей поддерживающей дозы в 75 мг. Сниженная активность метаболита клопидогрела может привести к меньшей степени ингибирования тромбоцитов или к их повышенной реактивности. В настоящий момент ослабленный антитромбоцитарный ответ на прием клопидогрела был описан для лиц с промежуточным и сниженным метаболизмом в 21 исследовании на 4520 субъектах. Относительная разница в антитромбоцитарном ответе между группами с разным генотипом отличалась по исследованиям из-за использования различных методов оценки ответа, но была больше 30%.

Связь между генотипом изофермента CYP2C19 и исходом терапии клопидогрелом была оценена в двух пострегистрационных клинических исследованиях (исследование CLARITY-TIMI 28 (n=465) и TRITON-TIMI 38 (n=1477) и 5 когортных исследованиях (n=6489). В CLARITY-TIMI 28 и в одном из когортных исследований (Trenk, n=765) частота сердечно-сосудистых событий существенно не различалась в зависимости от генотипа. В TRITON-TIMI 38 и трех когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti, n=3516) пациенты с промежуточным и сниженным метаболизмом имели большую частоту сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) или тромбирование стента по сравнению с пациентами с хорошим метаболизмом. В пятом когортном исследовании (Simon, n=2208) увеличение частоты сердечно-сосудистых событий наблюдали только у пациентов со сниженным метаболизмом. Фармакогенетическое тестирование позволяет определить генотип с вариабельностью активности изофермента CYP2C19.

Возможны также генетические варианты других ферментов системы P450 с эффектами на способность образования активных метаболитов клопидогрела.

ФАРМАКОКИНЕТИКА КЛОПИДОГРЕЛА У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП 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.

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

После ежедневного в течение 10 дней приёма клопидогрела в суточной дозе 75 мг у больных с тяжелым поражением печени (классы А и В 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 очень небольшие литературные данные по их распространенности среди представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 на клинический исход событий.

Ацетилсалициловая кислота

Содержащаяся в препарате Коплавикс® ацетилсалициловая кислота после всасывания и поступления в системный кровоток подвергается гидролизу в плазме до салициловой кислоты, максимальные концентрации которой в плазме достигаются через 1-1,5 часа после приема препарата. Благодаря быстрому гидролизу ацетилсалициловой кислоты она практически не определяется в плазме через 1,5-4 часа после приема внутрь препарата Коплавикс®.

Ацетилсалициловая кислота плохо связывается с плазменными белками и имеет небольшой объем распределения (10 л).

Метаболит ацетилсалициловой кислоты, салициловая кислота, независимо от своей плазменной концентрации, очень хорошо связывается с плазменными белками. При низких концентрациях (<100 мкг/мл) около 90% салициловой кислоты находится в связанном состоянии с плазменными белками. Салициловая кислота хорошо распределяется во все ткани и жидкости организма, в том числе, в центральную нервную систему, грудное молоко и ткани плода.

Ацетилсалициловая кислота при дозах от 75 до 325 мг имеет период полувыведения, составляющий 0,3 - 0,4 часа (благодаря быстрому гидролизу в плазме до салициловой кислоты).

Салициловая кислота, в основном, подвергается конъюгации в печени с образованием салицилмочевой кислоты, фенольного и ацильного глюкуронидов салициловой кислоты, а также нескольких других малозначимых метаболитов. Плазменный период полувыведения салициловой кислоты составляет приблизительно 2 часа. Скорость выведения салициловой кислоты является постоянной величиной, не зависящей от ее концентрации в плазме, и при высоких дозах ацетилсалициловой кислоты период полувыведения салициловой кислоты составляет 6 часов и более.

Метаболизм салицилата является насыщаемым, его общий клиренс при высоких концентрациях салициловой кислоты в сыворотке снижается из-за ограниченной способности печени образовывать салицилмочевую кислоту и фенольный глюкуронид салициловой кислоты. После токсических доз ацетилсалициловой кислоты (10-20 г) плазменный период полувыведения салицилата может увеличиваться до 20 часов. Выведение через почки неизменной салициловой кислоты зависит от рН мочи. Так при значениях рН мочи выше 6,5, почечный клиренс свободного салицилата возрастает с <5% до >80%. После приема терапевтических доз в моче обнаруживается

примерно 10% салициловой кислоты, 75% салицилмочевой кислоты, 10% фенольного и 5% ацильного глюкуроноидов салициловой кислоты.

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

Показания к применению

Профилактика атеротромботических событий при остром коронарном синдроме:

- 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.

Способ применения и дозы

Взрослые и люди пожилого возраста

Коплавикс® 100 мг/75 мг следует принимать ежедневно один раз в сутки, независимо от приема пищи. Прием препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q)

Максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3 месяцу лечения. Курс лечения до 1 года.

Пациенты с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST

Лечение следует начинать как можно раньше после возникновения симптомов и продолжать не менее 4-х недель. Больным старше 75 лет лечение следует начинать без нагрузочной дозы клопидогрела.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Острое патологическое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.
- Аллергия на нестероидные противовоспалительные препараты и синдром астмы, ринита и полипов носа.
- Редкие наследственные нарушения переносимости галактозы, с дефицитом лактазы или с синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

- Беременность и период лактации (см. «Беременность и лактация»).

- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).
- Одновременное применение метотрексата в дозе более 15 мг в неделю.

С осторожностью

- При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечениям (ограниченный клинический опыт применения).
- При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (ограниченный клинический опыт применения).

- При травмах, хирургических вмешательствах (см. «Особые указания»).

- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных).

- При одновременном применении других нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе, и селективных ингибиторов ЦОГ-2.

- При одновременном применении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa и

тромболитических средств (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и

«Особые указания»).

- При бронхиальной астме и аллергии в анамнезе (повышенный риск развития аллергических реакций на ацетилсалициловую кислоту).

- При подагре, гиперурикемии (ацетилсалициловая кислота, в том числе, и в низких дозах, повышает концентрацию мочевой кислоты в крови).

- У пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 (имеются литературные данные, указывающие на то, что пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 подвергаются меньшей системной экспозиции активным метаболитом клопидогрела и имеют менее выраженное антиагрегантное действие препарата, кроме этого, у них может наблюдаться большая частота сердечнососудистых осложнений после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальной функцией изофермента CYP2C19).

- При одновременном применении метотрексата в дозе менее 15 мг в неделю.

Беременность и период лактации

В качестве меры предосторожности прием препарата Коплавикс® во время беременности противопоказан.

Исследования на животных не выявили у клопидогрела ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие, но у ацетилсалициловой кислоты было установлено наличие тератогенного действия. Клинические данные по приему клопидогрела и препарата Коплавикс® беременными женщинами отсутствуют.

Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить, так как установлено, что ацетилсалициловая кислота проникает в грудное молоко человека, а исследования на крысах показали, что клопидогрел и/или его метаболиты также экскретируются в грудное молоко. Проникает или нет клопидогрел в грудное молоко человека неизвестно.

Побочные действия

Кровотечения

•В клиническом исследовании CAPRIE

Общая частота всех кровотечений у больных, получавших или клопидогрел, или ацетилсалициловую кислоту, составила 9,3%. Частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела составляла 1,4%, а при применении ацетилсалициловой кислоты - 1,6%.

У больных, получавших клопидогрел, и у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту, желудочно-кишечные кровотечения встречались соответственно в 2,0% и 2,7% случаев, а госпитализация потребовалась в 0,7% и 1,1% случаев.

Частота других кровотечений была выше у больных, получавших клопидогрел, чем у пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту (7,3% против 6,5%, соответственно). Однако, частота тяжелых кровотечений в обеих группах была одинаковой (0,6% против 0,4%). Наиболее часто в обеих группах наблюдали пурпуру/кровоподтеки и носовые кровотечения. Реже встречались гематомы, гематурия и глазные кровоизлияния (в основном, конъюнктивальные).

Частота внутричерепных кровоизлияний составила 0,4% у больных, получавших клопидогрел, и 0,5% - у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту.

• В клиническом исследовании CURE

Применение комбинации клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой в сравнении с применением комбинации плацебо с ацетилсалициловой кислотой не приводило к статистически достоверному повышению частоты опасных для жизни кровотечений (2,2% и 1,8%, соответственно) и летальных кровотечений (0,2% и 0,2%, соответственно). Однако, при применении комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота риск крупных, малых и других кровотечений был достоверно выше: неопасные для жизни крупные кровотечения, главным образом, желудочно-кишечные и в месте проколов (1,6% - клопидогрел + ацетилсалициловая кислота против 1,0% - плацебо + ацетилсалициловая кислота) и малые кровотечения (5,1% - клопидогрел + ацетилсалициловая кислота против 2,4% - плацебо + ацетилсалициловая кислота). Частота внутричерепных кровоизлияний в обеих группах составляла 0,1%.

Частота крупных кровотечений при применении комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота зависела от дозы последней (<100 мг - 2,6%, 100-200 мг - 3,5%, < 200 мг - 4,9%), так же, как их частота при применении одной ацетилсалициловой кислоты (<100 мг - 2,0%, 100-200 мг - 2,3%, < 200 мг - 4,0%).

В ходе исследования риск кровотечений (представляющих опасность для жизни, крупных, малых, прочих) снижался как при приеме комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, так и при приеме только одной ацетилсалициловой кислоты, составляя соответственно 9,6% (599/6259) и 6,6% (413/6303) (0–1 месяц лечения), 4,5% (276/6123) и 2,3% (144/6168) (1–3 месяц лечения), 3,8% (228/6037) и 1,6% (99/6048) (3–6 месяц лечения), 3,2% (162/5005) и 1,5% (74/4972) (6–9 месяц лечения), 1,9% (73/3841) и 1,0% (40/3844) (9–12 месяц лечения).

У больных, прекративших прием препарата более, чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев крупных кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4,4% - при приеме клопидогрела + ацетилсалициловая кислота против 5,3% - при приеме одной ацетилсалициловой кислоты). У больных, остававшихся на антиагрегантной терапии в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6% (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) и 6,3% (одна ацетилсалициловая кислота).

• В клиническом исследовании CLARITY

Наблюдали общее повышение частоты кровотечений в группе клопидогрел + ацетилсалициловая кислота (17,4%) по сравнению с группой плацебо + ацетилсалициловая кислота (12,9%). Частота крупных кровотечений была в обеих группах аналогичной (1,3% и 1,1% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно) и практически не зависела от исходных характеристик пациентов и вида фибринолитической или гепариновой терапии. Частота летальных кровотечений (0,8% и 0,6% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно) и внутричерепных кровоизлияний (0,5% и 0,7% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно) была низкой и достоверно не различалась в обеих группах лечения.

• В клиническом исследовании COMMIT

Общая частота нецеребральных крупных кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и достоверно не различалась в обеих группах (0,6% и 0,5% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно).

Гематологические нарушения

• В клиническом исследовании CAPRIE

Тяжелая нейтропения ($<0,45 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась у 4 больных (0,04%), получавших клопидогрел, и у 2 больных (0,02%), получавших ацетилсалициловую кислоту. У двух из 9599 пациентов, получавших клопидогрел, число нейтрофилов было равно нулю и ни у одного из 9586 пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту, такой степени снижения количества нейтрофилов не отмечалось. В ходе лечения клопидогрелом наблюдался один случай апластической анемии. Частота тяжелой тромбоцитопении ($<80 \times 10^9/\text{л}$) составляла 0,2% в группе клопидогрела и 0,1% в группе ацетилсалициловой кислоты.

• В клинических исследованиях CURE и CLARITY

Число больных с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах было одинаковым.

Прочие клинически значимые побочные эффекты

Побочные эффекты, наблюдавшиеся в клинических исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT с частотой $\geq 0,1\%$, а также все серьезные побочные эффекты представлены ниже, в соответствии с классификацией побочных эффектов ВОЗ. Их частота определяется следующим образом: частые ($>1/100$, $<1/10$); нечастые ($>1/1000$, $<1/100$); редкие ($>1/10000$, $<1/1000$).

Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы

- Нечасто: головная боль, головокружение и парестезия.

- Редко: вертиго.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- Часто: диарея, абдоминальные боли, диспепсия.

- Нечасто: тошнота, гастрит, метеоризм, запор, рвота, язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

Нарушения со стороны гемостаза

- Нечасто: удлинение времени кровотечения.

Нарушения со стороны крови

- Нечасто: тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения и эозинофилия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- Нечасто: сыпь и зуд.

Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в постмаркетинговом периоде применения клопидогрела в монотерапии и в сочетании с ацетилсалициловой кислотой

Кровотечения

Самыми частыми сообщениями о неблагоприятных эффектах были сообщения о развитии кровотечений, которые чаще всего наблюдались в первый месяц лечения. Было зарегистрировано несколько случаев кровотечений с летальным исходом, главным образом, внутрисерепных, желудочно-кишечных и ретроперитонеальных. Есть сообщения о тяжелых случаях кровоизлияний в ткани кожи (пурпура), кровоизлияниях в суставы и мышцы (гемартроз, гематома), глазных кровоизлияниях (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), носовых кровотечениях, кровотечениях из органов дыхания (кровохаркание, легочное кровотечение), гематурии и кровотечениях из операционной раны. У больных, принимавших клопидогрел одновременно с ацетилсалициловой кислотой или одновременно с ацетилсалициловой кислотой и гепарином, отмечались случаи тяжёлых кровотечений (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Другие побочные эффекты

В дополнение к побочным эффектам, выявленным в ходе клинических исследований и перечисленным выше, по результатам спонтанных сообщений были зарегистрированы представленные ниже побочные эффекты, разделенные на группы по классификации

неблагоприятных побочных реакций в соответствии с поражением органов и систем органов, представленной в медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности MedDRA). Частота всех спонтанных сообщений о побочных эффектах, наблюдавшихся при приеме клопидогрела, была очень низкой (они классифицируются как очень редкие <1/10000). Для ацетилсалициловой кислоты данные по частоте встречаемости побочных эффектов отсутствуют. В каждой частотной группе побочных эффектов последние представлены в порядке уменьшения их степени тяжести.

Нарушения со стороны крови

- Анемия (обусловленная клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой).
- Тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура (1:200000 пролеченных больных), тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия (панцитопения) (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны иммунной системы

- Ангионевротический отек, крапивница, анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь (обусловленные клопидогрелом), анафилактический шок, утяжеление симптомов пищевой аллергии, (обусловленные ацетилсалициловой кислотой).

Психические расстройства

- Спутанность сознания, галлюцинации (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны нервной системы

- Изменения вкусовых ощущений (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

- Звон в ушах, потеря слуха (обусловленные ацетилсалициловой кислотой и обычно возникающие при ее передозировке).

Нарушения со стороны сосудистой системы

- Васкулит, снижение артериального давления (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны органов дыхания

- Бронхоспазм (обусловленный клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой), интерстициальный пневмонит (обусловленный клопидогрелом).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- Панкреатит, колит (в том числе, язвенный или лимфоцитарный колит), стоматит (обусловленные клопидогрелом).
- Язва или язвенная перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки, симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как гастралгия (обусловленные ацетилсалициловой кислотой).

Нарушения со стороны гепато-билиарной системы

- Острая печеночная недостаточность, гепатит (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- макулопапулезная или эритематозная сыпь, зуд, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), экзема и плоский лишай (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата

- Артралгия, артрит, миалгия (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

- Гломерулопатия (обусловленная клопидогрелом), острая почечная недостаточность (особенно у пациентов с уже имевшимися почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью, нефритическим синдромом или при одновременном применении диуретиков) (обусловленные ацетилсалициловой кислотой).

Нарушения со стороны обмена веществ

- Гипогликемия, подагра (обусловленные ацетилсалициловой кислотой).

Общие нарушения

- Лихорадка (обусловленная клопидогрелом).

Изменения лабораторных показателей

- Отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени, увеличение концентрации креатинина в крови (обусловленные клопидогрелом).

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Варфарин: совместное применение препарата Коплавикс® с варфарином не рекомендуется, поскольку такая комбинация может увеличить интенсивность кровотечений

(см. «Особые указания»).

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa: применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с препаратом КоплавиксR требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. «Особые указания»).

Гепарин: по данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых лиц, 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 одно временное применение этих препаратов требует осторожности

(см. «Особые указания»).

Тромболитики: безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или не фибрин-специфических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой. В связи с недостаточностью клинических данных по совместному применению препарата Коплавикс® и тромболитических средств

при их совместном использовании следует соблюдать осторожность (см. «Особые указания»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (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 ЦОГ-2, в сочетании с препаратом Коплавикс® не рекомендуется (см.

«Особые указания»).

Другая комбинированная терапия с клопидогрелом

Так как, клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что использование препаратов, которые ингибируют активность этого изофермента, может приводить к уменьшению концентрации активного

метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. Одновременное с клопидогрелом применение сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 (например, омепразола) не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо назначение ингибиторов протонного насоса одновременно с приемом препарата

Коплавикс®, то следует использовать препарат с незначительным влиянием на активность CYP2C19, такой как пантопразол. Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяемыми препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:

- при применении клопидогрела совместно с ателололом, нифедипином или с обоими препаратами 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 совместном применении их с клопидогрелом;
- антацидные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью 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 2C9 семейства цитохрома P450, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств, например, фенитоина, толбутамида и некоторых НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента 2C9 семейства цитохрома P450).

Другая комбинированная терапия с ацетилсалициловой кислотой

Сообщалось о взаимодействии ацетилсалициловой кислоты со следующими лекарственными средствами:

- урикозурические лекарственные средства - ацетилсалициловая кислота может подавлять их урикозурический эффект из-за конкуренции с мочевой кислотой на уровне выведения;
- метотрексат - в связи с наличием в составе препарата Коплавикс® ацетилсалициловой кислоты при его приеме в сочетании с метотрексатом следует соблюдать осторожность, так как ацетилсалициловая кислота может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что, в свою

очередь, может увеличить его миелотоксическое действие (см. разделы «Противопоказания» и

«С осторожностью»);

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ацетазоламид, противосудорожные средства (фенитоин и вальпроевая кислота), β-адреноблокаторы, мочегонные и пероральные гипогликемические средства - возможны взаимодействия этих препаратов с ацетилсалициловой кислотой, применяемой в высоких (противовоспалительных) дозах;
- ингибиторы АПФ, мочегонные, β-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч., инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы рецепторов гликопротеина GPIIb/IIIa. В клинических исследованиях по применению клопидогрела + ацетилсалициловая кислота в поддерживающих дозах ≤ 325 мг, проведенных с участием более чем 30000 больных, не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Особые указания

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. "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, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

В связи с наличием в составе препарата Коплавикс® двух антитромбоцитарных веществ его следует применять с осторожностью у больных, подверженных повышенному риску кровотечения, обусловленному травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у больных, получающих нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе, ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa и тромболитические средства.

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/хирургического вмешательства. Совместное применение

клопидогрела с варфарином может усилить интенсивность кровотечений (см. «Взаимодействие с

другими лекарственными препаратами»), поэтому, за исключением особых редких клинических

ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией или другими показаниями к антикоагулянтам непрямого действия) совместное применение препарата Коплавикс® и варфарина не рекомендуется.

Если больному предстоит плановая операция, и при этом нет необходимости в антитромботическом эффекте, то за 7 дней до операции Коплавикс® следует отменить. Коплавикс® увеличивает время кровотечения и должен применяться с осторожностью у больных с поражениями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно из желудочно-кишечного тракта и внутриглазных кровоизлияний).

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромбоцитопенической тромбогемолитической 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. Было четко показано, что у больных с недавней транзиторной ишемической мозговой атакой или инсультом, имеющих повышенный риск повторной ишемии, комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела увеличивает возможность развития крупных кровотечений. Поэтому при применении препарата Коплавикс® у таких пациентов во всех случаях, в том числе, и тех, когда благотворный эффект комбинации был доказан, следует соблюдать осторожность.

Возможно наличие взаимосвязи между ацетилсалициловой кислотой и возникновением опасного для жизни синдрома Рейе при продромальной инфекции у детей.

Коплавикс® следует использовать с осторожностью у пациентов с пептическими язвами 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.

Больные должны быть информированы о симптомах нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Больные также 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 любой предстоящей операцией и перед тем, как приступить к приёму любого нового лекарственного препарата, больные должны информировать врача (в том числе, стоматолога) о лечении препаратом Коплавикс®.

У пациентов со сниженной метаболической функцией изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела, уменьшается его эффект на функцию тромбоцитов.

Поэтому пациенты с острым коронарным синдромом, или подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству, и принимающие клопидогрел, могут иметь большую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной функцией изофермента CYP2C19.

Этот препарат не должны принимать больные с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, с дефицитом лактазы или с синдромом мальабсорбции глюкозы-

галактозы (см. «Состав»).

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.

Передозировка

Данные, касающиеся передозировки препарата Коплавикс® отсутствуют.

Симптомы и лечение перозидрокси 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 проведение переливания тромбоцитарной массы.

Симптомы и лечение передозировки ацетилсалициловой кислоты

Умеренная степень передозировки: звон в ушах, ощущение снижения слуха, головные боли, вертиго.

Тяжелая передозировка: высокая температура, гипервентиляция, кетоз, дыхательный алкалоз, метаболический ацидоз, кома, сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс), дыхательная недостаточность, тяжелая гипогликемия.

В случае тяжелой передозировки ацетилсалициловой кислоты следует предпринять следующие меры: контроль кислотно-щелочного равновесия, внутривенное введение натрия гидрокарбоната (с целью форсированного ощелачивания мочи для ускорения выведения салицилатов), в случае необходимости можно применить гемодиализ или перитонеальный диализ.

Форма выпуска

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

По 7 таблеток в ПВХ/Алюминиевый блистер.

По 1, 2 или 4 блистера 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 из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи, Франция.

174 авеню де Франс F-75013 Париж, Франция.

Производитель:

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

1, рю де ла Вьерж Амбарес э Лаграв F-33565 Карбон Бланк Седекс, Франция.