Коплавикс



Код АТХ:

- B01AC30

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ацетилсалициловая кислота
- Клопидогрел

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "C75" на одной стороне и "A100" - на другой.

	1 таб.
клопидогрела гидросульфат (форма II)	97.875 мг,
что соответствует содержанию клопидогрела	75 мг
ацетилсалициловая кислота	100 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 68.925 мг, макрогол 6000 - 34 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 144.764 мг, гипролоза низкозамещенная - 19.567 мг, масло касторовое гидрогенизированное - 3.3 мг, стеариновая кислота - 1.161 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.631 мг, крахмал кукурузный - 11.111 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый - 20 мг (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), триацетин, краситель железа оксид красный (E172)), воск карнаубский (следы).

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

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.

Т.к. образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы Р450, 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 ЦНС или сосудистой смерти, 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 большим уменьшением частоты инсультов.

Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболии вне сосудов ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, применение клопидогрела в сочетании с АСК уменьшало общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

Фармакокинетика

Всасывание

Клопидогрел

При однократном и курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Средние C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2.2-2.5 мг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после его однократного приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела с мочой его абсорбция составляет примерно 50%.

АСК

После всасывания АСК подвергается гидролизу с образованием салициловой кислоты, C_{max} которой в плазме достигаются через 1 ч после приема АСК. Благодаря быстрому гидролизу через 1.5-3 ч после приема внутрь

препарата Коплавикс АСК в плазме практически не определяется.

Распределение

Клопидогрел

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

АСК

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

Метаболизм

Клопидогрел

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется по двум метаболическим путям. Первый путь: метаболизм осуществляется с помощью 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. In vitro этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях in vitro, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов.

После приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг C_{max} активного метаболита в 2 раза превышает таковую после приема в течение 4 дней поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг, при этом его C_{max} достигается приблизительно через 30-60 мин после приема клопидогрела.

АСК

АСК при приеме в сочетании с клопидогрелом быстро подвергается гидролизу в плазме крови до салициловой кислоты с $T_{1/2}$, составляющим 0.3-0.4 ч для доз АСК 75-100 мг. Салициловая кислота, главным образом, подвергается конъюгации в печени с образованием салицилуровой кислоты, фенольного глюкуронида и ацильного глюкуронида, а также большого количества второстепенных метаболитов.

Выведение

Клопидогрел

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}С-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46% радиоактивности - кишечником. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного и курсового приема клопидогрела $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

АСК

Салициловая кислота в препарате Коплавикс имеет $T_{1/2}$ из плазмы крови приблизительно составляющий 2 ч. Метаболизм салицилата является насыщаемым и общий клиренс снижается при более высоких сывороточных концентрациях вследствие ограниченной способности печени к образованию салицилуровой кислоты и фенольного глюкуронида. После приема токсических доз АСК (10-20 г), плазменный $T_{1/2}$ может увеличиваться до 20 ч. При высоких дозах АСК, элиминация салициловой кислоты соответствует кинетике нулевого порядка (то есть скорость элиминации зависит от плазменной концентрации) с $T_{1/2}$, составляющим 6 ч или больше.

Почечная экскреция неизмененного активного вещества зависит от pH мочи. При повышении pH более 6.5 почечный клиренс свободного салицилата увеличивается с <5% до >80%. После приема терапевтических доз в моче приблизительно обнаруживается: 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 варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются

нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C39*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 CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 имеют два указанных выше аллеля гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2%, у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%. Для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19 существуют соответствующие тесты. По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) и по данным мета-анализа шести исследований (335 добровольцев), в которые входили лица 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 добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали схему лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью метаболизма с помощью изофермента CYP2C19, получавших схему лечения 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.

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.

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут 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/сут.

После ежедневного в течение 10 дней приема 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 ограниченные литературные данные по их распространенности среди представителей монголоидной расы для оценки 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:

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.

Относится к болезням:

- Аритмия
- Инсульт
- Инфаркт миокарда
- Миокардит
- Стенокардия
- Тромбоз
- Тромбоэмболия
- Фибрилляция предсердий
- Фиброз

Противопоказания:

— тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— почечная недостаточность тяжелой степени (КК <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 НПВС, синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВС (из-за содержания в составе препарата АСК);

— мастоцитоз, при котором применение АСК может вызвать тяжелые аллергические реакции, включая развитие шока с гиперемией кожных покровов, снижением АД, тахикардией и рвотой (из-за содержания в составе препарата АСК);

— редкие наследственные состояния, такие как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (из-за содержания в составе препарата лактозы);

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены);

— повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата.

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 при КК 30-60 мл/мин (ограниченный клинический опыт применения);

— при травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства;

— при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно внутриглазных или желудочно-кишечных (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе, при симптомах нарушений со стороны верхних отделов ЖКТ);

— при недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте;

— при одновременном применении НПВС, в т.ч. и селективных ингибиторов ЦОГ-2;

— при одновременном применении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и тромболитических средств;

— при бронхиальной астме и аллергии в анамнезе (повышенный риск развития аллергических реакций на АСК);

— при подагре, гиперурикемии (АСК, в т.ч. и в низких дозах, повышает концентрацию мочевой кислоты в крови);

— у пациентов с генетически обусловленным снижением активности изофермента CYP2C19;

— при одновременном применении метотрексата в дозе более 20 мг в неделю;

— при указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как

тиклопидин, празугрел) из-за возможности перекрестных аллергических и гематологических реакций.

Способ применения и дозы:

Препарат Коплавикс следует принимать 1 раз/сут вне зависимости от приема пищи.

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/сут, 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 мес.

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

Фибрилляция предсердий

Препарат Коплавикс следует принимать 1 раз/сут, 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 1 раз/сут ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела. 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

Безопасность и эффективность у **детей** до настоящего времени не установлена.

У **пациентов пожилого возраста** коррекции режима дозирования не требуется.

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.

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 44 000 пациентов, в т.ч. более чем у 12 000 пациентов, принимавших его в течение года или более, и у 30 000 пациентов, принимавших одновременно клопидогрел и АСК; в клиническом исследовании CURE безопасность клопидогрела в сочетании с АСК была оценена у более 6200 пациентов, принимавших их в течение 1 года и более.

Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A и при постмаркетинговом применении комбинации клопидогрел+АСК, клопидогрела в качестве монотерапии и АСК в качестве 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%), неизвестная частота (определить частоту возникновения побочного действия по имеющимся данным не представляется возможным).

Условные обозначения

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

[2] Нежелательные эффекты, которые наблюдались при применении клопидогрела;

[3] Нежелательные эффекты, которые наблюдались при применении АСК.

*Гематологические нарушения (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 ЖКТ, 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 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%, 100-200 мг - 2.3%, >200 мг - 4%).

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 5 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].

Неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - серьезные случаи кровотечений[2], главным образом, кровоизлиянии 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 ЖКТ и забрюшинные кровоизлияния)[2].

Со стороны системы кроветворения: нечасто - уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови $\leq 80\times10^9$/л, но $>30\times10^9$/л[1], лейкопения[1], уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови[1], эозинофилия[1], удлинение времени кровотечения[1]; редко - нейтропения[1], включая тяжелую нейтропению ($<0.45\times10^9$/л)[1] (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 $\leq 30\times10^9$/л[1]; неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - агранулоцитоз[2,3]; апластическая анемия[2,3]/панцитопения[2,3], нейтропения[3], гранулоцитопения[3], анемия[1], приобретенная гемофилия А[2], тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)[2].

Со стороны центральной и периферической системы: нечасто - головная боль[1], головокружение[1] и парестезии[1]; редко - вертиго[1]; неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - изменение вкусовых ощущений[2].

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]; неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - колит (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 ЖКТ, такие как гастралгия[3], язвы тонкого кишечника (тощая и подвздошная кишка)[3] и толстого кишечника (ободочная и прямая кишка)[3], колит и перфорация кишечника[3] (эти реакции могут сопровождаться или не

сопровождаться кровотечением, и могут возникать при применении любой дозы АСК, а также у пациентов, имеющих предостерегающие симптомы и серьезные желудочно-кишечные осложнения в анамнезе, и не имеющих таковых).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - гепатит (инфекционной этиологии)[2], острая печеночная недостаточность[2], повышение активности печеночных ферментов[3], отклонения от нормы показателей функционального состояния печени[2], поражение печени, главным образом, гепатоцеллюлярное[3].

Дерматологические реакции: нечасто - кожная сыпь[1], зуд[1]; неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - макуло-папулезная, эритематозная или эксфолиативная сыпь[2], крапивница[2], зуд[2], ангионевротический отек[2], буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)[2], синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)[2], экзема[2], плоский лишай[2].

Аллергические реакции: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - анафилактоидные реакции[2], сывороточная болезнь[2], перекрестные реакции гиперчувствительности с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел)[2], анафилактический шок[3], усиление симптомов пищевой аллергии[3].

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - васкулит[2], снижение АД[2].

Со стороны дыхательной системы: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - бронхоспазм[2], интерстициальный пневмонит[2], эозинофильная пневмония[2], некардиогенный отек легких при постоянном применении препарата, связанный с реакцией повышенной чувствительности[3].

Со стороны костно-мышечной системы: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - артралгия[2], артрит[2], миалгия[2].

Со стороны мочевыделительной системы: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - гломерулопатия, включая гломерулонефрит[2], 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].

Общие расстройства: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - лихорадка[2].

Лабораторные и инструментальные данные: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - отклонение от нормы показателей функционального состояния печени[2], увеличение концентрации креатинина в крови[2].

Со стороны обмена веществ: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - гипогликемия[3], подагра[3].

Со стороны органа слуха: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - потеря слуха[3], шум в ушах[3].

Передозировка:

Данные, касающиеся передозировки препарата Коплавикс, отсутствуют.

Клопидогрел

Симптомы: передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение: при появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

АСК

Умеренная степень передозировки: головокружение, звон в ушах, головная боль, спутанность сознания и симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и боли в области желудка).

Тяжелая передозировка: возникают тяжелые нарушения кислотно-щелочного равновесия. Первоначально возникающая гипервентиляция приводит к развитию дыхательного алкалоза, затем развивается дыхательный ацидоз, как следствие ингибирующего влияния дыхательного алкалоза на дыхательный центр. Также вследствие присутствия салицилатов в крови развивается метаболический ацидоз. Кроме этого появляются следующие симптомы: гипертермия и обильное потоотделение, приводящие к дегидратации, двигательное беспокойство, судороги, галлюцинации и развитие гипогликемии. Угнетение нервной системы может привести к развитию комы, коллапсу и остановке дыхания. Летальная доза АСК составляет 25-30 г. Плазменная концентрация салицилата свыше

300 мг/л (1.67 ммоль/л) подтверждает наличие интоксикации. При острой и хронической передозировке АСК может развиться некардиогенный отек легких.

Лечение: 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 ввести в желудок через зонд активированный уголь и солевое слабительное. С целью форсированного ощелачивания мочи для ускорения выведения салицилатов показано в/в капельное введение 250 ммоль натрия бикарбоната в течение 3 ч под контролем pH мочи и кислотно-щелочного равновесия. Предпочтительным лечением тяжелой передозировки является гемодиализ или перитонеальный диализ. При необходимости применяется симптоматическое лечение других проявлений интоксикации.

Применение при беременности и кормлении грудью:

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 III 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/сут, ограниченно применяемые в акушерстве и требующие специализированного мониторинга, показали себя безопасными.

Период кормления грудью

Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс следует прекратить, т.к. установлено, что АСК выделяется с грудным молоком, а исследования на крысах показали, что клопидогрел и/или его метаболиты также экскретируются в молоко лактирующих крыс. Проникает или нет клопидогрел в грудное молоко человека неизвестно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Тромболитики

Безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или нефибринспецифических тромболитических препаратов 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 одновременном применении соблюдать осторожность.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

Применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с препаратом Коплавикс требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях).

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 совместное применение этих препаратов требует осторожности.

Непрямые антикоагулянты

Одновременное применение клопидогрела и пероральных антикоагулянтов 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 МНО у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременное применение варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз.

НПВС

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Поэтому применение НПВС, в т.ч.

ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с препаратом Коплавикс не рекомендуется. Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что ибупрофен (принимаемый в дозе 400 мг за 8 ч до или в течение 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)

Поскольку СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом следует проводить с осторожностью.

Другая комбинированная терапия с клопидогрелом

Сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP2C9

Т.к. клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19 ожидается, что применение препаратов, 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 протоновой помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола) не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо применение ингибиторов протонового насоса одновременно с приемом препарата Коплавикс, то следует применять ингибитор протоновой помпы с незначительным влиянием на активность CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол.

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 атенололом, 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 их совместном применении 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 CYP2C9, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств, например, фенитоина, толбутамида и некоторых НПВС, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9.

Другая комбинированная терапия с АСК

Сообщалось о взаимодействии АСК со следующими лекарственными средствами:

— урикозурические лекарственные средства (препараты, способствующие выведению мочевой кислоты) (бензбромарон, пробенецид, сульфинпиразон) - АСК может подавлять их урикозурический эффект из-за конкуренции с мочевой кислотой на уровне выведения;

— *метотрексат* - метотрексат, принимаемый в дозах более 20 мг в неделю, следует применять с осторожностью при его сочетании с препаратом Коплавикс (в связи наличием в составе препарата АСК), т.к. АСК может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что, в свою очередь, может увеличить его миелотоксическое действие;

— ингибиторы АПФ, ацетазоламид, противосудорожные средства (фенитоин и вальпроевая кислота), бета-адреноблокаторы, диуретики и пероральные гипогликемические средства - возможны взаимодействия этих препаратов с АСК, применяемой в высоких (противовоспалительных) дозах.

Другие взаимодействия с клопидогрелом и АСК

— ингибиторы АПФ, диуретики, бета-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 в комбинации с АСК в поддерживающих дозах ≤325 мг, проведенных с участием более чем 30 000 пациентов, не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Особые указания и меры предосторожности:

Кровотечения и гематологические нарушения

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов 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 пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, обусловленному с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у больных, получающих НПВС (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и тромболитические средства. Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в т.ч. и скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства. Одновременное применение препарата Коплавикс с непрямыми антикоагулянтами не рекомендуется, т.к. это может увеличить интенсивность кровотечения.

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство, и при этом нет необходимости в постоянной антиагрегантной терапии, то за 5-7 дней до операции 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 ЖКТ и внутриглазных кровоизлияний). Пациентов следует предупреждать 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 приему любого нового лекарственного препарата, пациентам следует информировать врача (в т.ч. стоматолога) о лечении препаратом Коплавикс.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

Было четко показано, что у пациентов с недавно перенесенным ишемическим преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих повышенный риск развития ишемического осложнения, комбинация АСК и клопидогрела увеличивает возможность развития крупных кровотечений. Поэтому применение препарата Коплавикс у таких пациентов следует проводить 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 применении клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающимся или не сопровождающимся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны прекратить применение клопидогрела и наблюдаться и лечиться специалистами по данному заболеванию.

Перекрестные аллергические реакции 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), т.к. сообщалось о наличии перекрестных аллергических реакций между тиенопиридинами. Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения, нейтропения). У пациентов, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов, повышен риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.

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 пациенты с острым коронарным синдромом или 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, которые могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении клопидогрела в более высоких дозах у пациентов с низкой активностью CYP2C19, однако эффективность и безопасность применения клопидогрела в повышенных дозах у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 до настоящего времени не установлены.

Влияние на ЖКТ

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 ЖКТ, 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 ЖКТ, такие как диспептические 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.

Пациентов следует информировать о симптомах нежелательных реакций со стороны ЖКТ.

Прочее

Возможно наличие взаимосвязи между АСК и возникновением опасного для жизни синдрома Рейе (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности) обычно наблюдавшегося в продромальном периоде инфекционных заболеваний у детей.

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

В связи с наличием в составе препарата АСК, пациенты должны быть предупреждены об увеличении риска развития кровотечения во время приема препарата Коплавикс при постоянном употреблении больших количеств алкоголя (этанола).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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 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.

При нарушениях функции почек

Противопоказан при почечной недостаточности тяжелой степени.

При нарушениях функции печени

Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности.

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов пожилого возраста** коррекции режима дозирования не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°С. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Koplaviks