

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.09.2011 № 571
Реєстраційне посвідчення
№ UA/11680/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату
КОПЛАВІКС®
(COPLAVIX[®])

Склад:

діюча речовина: клопідогрель / кислота ацетилсаліцилова

1 таблетка КОПЛАВІКС® 75 мг/75 мг містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 75 мг та кислоти ацетилсаліцилової 75 мг;

допоміжні речовини:

шар клопідогрелю: маніт (Е 421), макрогол 6000, целюлоза мікрокристалічна (з низьким вмістом води, 90 мкм), гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, олія рицинова гідрогенізована;

шар кислоти ацетилсаліцилової: крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кислота стеаринова, целюлоза мікрокристалічна (з низьким вмістом води, 90 мкм), кремнію діоксид колоїдний безводний;

оболонка: опадри жовтий 32К22174: лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), триацетин, заліза оксид жовтий (Е 172);

поліровка: віск карнаубський;

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТС В01А С30.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика атеротромботичних ускладнень у дорослих, які вже приймають клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Для продовження терапії у випадку:

- ☐ гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ), у тому числі у хворих, яким було проведено стентування під час черезшкірного коронарного втручання;
- ☐ гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у хворих, які отримують медикаментозне лікування, та за можливості проведення тромболізу.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини.
 - ☐ Тяжка печінкова недостатність.
 - ☐ Гостра патологічна кровотеча, така як кровотеча з пептичної виразки або внутрішньочерепний крововилив.
 - ☐ Підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), бронхіальна астма, риніт, назальні поліпи. Пацієнти з наявністю вже існуючого мастоцитозу, у яких застосування ацетилсаліцилової кислоти може викликати тяжкі реакції гіперчутливості (включаючи циркуляторний шок з припливами крові, артеріальну гіпотензію, тахікардію і блювання).

- Тяжка ниркова недостатність.
- III триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі.

Дозування

- Дорослі та люди літнього віку

КОПЛАВІКС® призначають 1 раз на добу

КОПЛАВІКС® застосовують після того, як розпочато лікування клопідогрелем та АСК як окремими препаратами.

- *Гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST* (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ): оптимальну тривалість лікування офіційно не встановлено. Дані клінічних досліджень підтверджують можливість застосування протягом щонайбільше 12 місяців, максимальний позитивний ефект спостерігався наприкінці 3 місяця (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У разі відміни препарату КОПЛАВІКС® продовження лікування із застосуванням одного антитромботичного лікарського засобу також може давати у хворих позитивний ефект.
- *Гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST*: лікування слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів та продовжувати протягом щонайменше 4 тижнів. Позитивний ефект застосування комбінації клопідогрелю та АСК протягом більше ніж 4 тижнів за наявності такого стану не вивчався (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Якщо препарат КОПЛАВІКС® відмінюють, пацієнти можуть продовжити лікування одним антитромбоцитарним лікарським засобом.

У разі пропуску дози

- Менше ніж через 12 годин після встановленого часу прийому препарату: хворі повинні прийняти пропущену дозу негайно і потім прийняти наступну дозу у встановлений час.
- Більше ніж через 12 годин: хворі повинні прийняти наступну дозу у встановлений час, не подвоюючи дозу.

Фармакогенетика

Знижений CYP2C19-опосередкований метаболізм зумовлює зменшення ефекту дії клопідогрелю.

Оптимального режиму дозування для пацієнтів зі зниженим метаболізмом не визначено (див. розділ «Фармакологічні властивості», «Фармакокінетика»).

Ниркова недостатність

КОПЛАВІКС® не можна застосовувати пацієнтам, що мають тяжку ниркову недостатність (див. розділ «Протипоказання»). Досвід застосування препарату пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок є недостатнім (див. розділ «Особливості застосування»). Отже, таким пацієнтам КОПЛАВІКС® слід призначати з обережністю.

Печінкова недостатність

КОПЛАВІКС® не можна застосовувати пацієнтам, що мають тяжку печінкову недостатність (див. розділ «Протипоказання»). Досвід застосування препарату пацієнтам з легким або помірним порушенням функції печінки є недостатнім (див. розділ «Особливості застосування»). Отже, таким пацієнтам КОПЛАВІКС® слід призначати з обережністю.

Побічні реакції.

Нижче в таблиці наведено дані про побічні реакції, що виникали на монотерапії клопідогрелем, на монотерапії ацетилсаліциловою кислотою (АСК) або при застосуванні клопідогрелю у комбінації з АСК під час клінічних досліджень або повідомлення щодо яких надходили спонтанно. За частотою виникнення побічні реакції розподілено на такі категорії: часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкісні від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). В рамках кожного класу систем органів побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Клас систем органів	Часті	Нечасті	Рідкісні	Дуже рідкісні, частота невідома*
---------------------	-------	---------	----------	----------------------------------

Порушення з боку крові та лімфатичної системи Порушення з боку імунної системи		Тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія	Нейтропенія, в тому числі тяжка нейтропенія	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія Анафілактичний шок*, сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехрестна гіперчутливість поміж тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»), посилення алергічних симптомів харчової алергії*
Порушення метаболізму та розлади травлення				Гіпоглікемія*, подагра* (див. розділ «Особливості застосування»)
Психічні розлади				Галюцинації, сплутаність свідомості
Порушення з боку нервової системи		Внутрішньочерепні кровотечі (за повідомленнями деякі випадки мали летальний наслідок), головний біль, парестезія, запаморочення		Порушення смакових відчуттів
Порушення з боку органів зору		Очні крововиливи (кон'юнктивальні, окулярні, ретинальні)		

Порушення з боку органів слуху Порушення з боку судинної системи	Гематоми		Вертиго	Втрата слуху* або дзвін у вухах Серйозні крововиливи, кровотечі з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Носова кровотеча			Кровотечі з дихального тракту (кровохаркання, легенева кровотеча), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, некардіогенний набряк легень при тривалому застосуванні препарату та у рамках реакції гіперчутливості на ацетилсаліцилову кислоту*, еозинофілічна пневмонія
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Шлунково-кишкові кровотечі, діарея, біль у животі, диспепсія	Виразка шлунка та виразка дванадцятипалої кишки, блювання, нудота, запор, здуття живота	Ретроперитонеальні кровотечі	Шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки/прорив виразки*, коліт (у тому числі виразковий або лімфоцитарний коліт), розлади з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (езофагіт, виразка стравоходу, перфорація, ерозивний гастрит,

ерозивний
дуоденіт;
гастродуоденальна
виразка /
перфорація)*;
розлади з боку
нижніх відділів
шлунково-
кишкового тракту
(виразки тонкого
кишечника
[порожньої кишки і
клубової кишки] і
товстого кишечника
[ободової кишки і
прямої кишки],
коліт і перфорація
кишечника)*;
симптоми з боку
верхніх відділів
шлунково-
кишкового тракту,*
такі як біль у
шлунку (див. розділ
«Особливості
застосування»); ці
пов'язані із
застосуванням
АСК шлунково-
кишкові реакції
можуть
супроводжуватися
(або ні) кровотечею
/ крововиливом і
можуть виникати
на фоні
застосування будь-
якої дози
ацетилсаліцилової
кислоти і у
пацієнтів з
наявністю або
відсутністю
попереджувальної
симптоматики чи
серйозних
шлунково-
кишкових подій в
анамнезі.*
Коліт (в тому числі
виразковий або
лімфоцитарний
коліт), стоматит

Порушення з боку гепатобіліарної системи				Гостра печінкова недостатність, ураження печінки, переважно гепатоцелюлярне,* гепатит, підвищення рівнів печінкових ферментів,* відхилення від норми з боку показників функції печінки
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Поява синців	Висипання, свербіж, крововиливи в шкіру (пурпура)		Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системною симптоматикою (DRESS-синдром), еритематозне висипання, кропив'янка, екзема, червоний плоский лишай
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини				Крововиливи в опорно-руховий апарат (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів		Гематурія		Гостра ниркова недостатність (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, декомпенсація серця,

Загальні розлади та ураження в місці введення	Кровотеча в місці проколювання			нефротичний синдром або сумісне застосування діуретиків)*, гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові Гарячка
Лабораторні показники		Збільшення часу кровотечі, зниження числа нейтрофілів, зниження числа тромбоцитів		
* «Частота невідома» відповідає інформації, наведеній в опублікованих даних щодо АСК.				
** Інформація стосовно клопідогрелю з частотою «частота невідома».				

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними органами є важливою процедурою. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг співвідношення «користь/ризик» застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень.

Передозування.

Інформація стосовно передозування препаратом КОПЛАВІКС® відсутня.

Клопідогрель. Передозування внаслідок застосування клопідогрелю може призвести до збільшення часу кровотечі та наступних ускладнень у вигляді кровотеч. У разі кровотечі слід призначити відповідну терапію. Антидот для фармакологічної активності клопідогрелю не виявлений. Якщо необхідна швидка корекція часу кровотечі, що збільшився, переливання тромбоцитарної маси може усунути дію клопідогрелю.

АСК. Про помірну інтоксикацію свідчать такі симптоми: запаморочення, головний біль, дзвін у вухах, сплутаність свідомості та симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання та біль у ділянці шлунка).

У разі тяжкої інтоксикації виникає серйозне порушення кислотно-лужного балансу. Первинна гіпервентиляція призводить до респіраторного алкалозу. З часом у результаті пригнічувальної дії на дихальний центр виникає респіраторний ацидоз. Також через присутність саліцилатів виникає метаболічний ацидоз. Враховуючи те, що немовлята та діти молодшого віку часто потрапляють до лікарів на останній стадії інтоксикації, вони зазвичай уже досягають стану ацидозу.

Також можуть з'явитися такі симптоми: гіпертермія та пітливість, що призводить до зневоднення, неспокійний стан, судоми, галюцинації та гіпоглікемія. Пригнічення нервової системи може призвести до коми, серцево-судинного колапсу та зупинки дихання. Летальна доза ацетилсаліцилової кислоти – 25-30 г. Концентрація саліцилатів у плазмі крові вище 300 мг/л (1,67 ммоль/л) свідчить про інтоксикацію. При гострому і хронічному передозуванні ацетилсаліцилової кислоти може розвиватися некардіогенний набряк легень (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі прийому внутрішньо токсичної дози необхідна госпіталізація. У разі помірної інтоксикації необхідно викликати блювання; якщо це не вдалося зробити, показано промивання шлунку. Потім призначають активоване вугілля (адсорбент) та натрію сульфат (проносний засіб). Показано олузнення сечі (250 ммоль натрію бікарбонату протягом 3 годин) з контролем рН сечі. У разі тяжкої інтоксикації слід застосовувати гемодіаліз. Інші ознаки інтоксикації лікують симптоматично.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо клінічного застосування КОПЛАВІК® під час вагітності відсутні. КОПЛАВІК® не слід застосовувати протягом I та II триместрів вагітності, крім випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування клопідогрелем/АСК.

Через наявність у складі КОПЛАВІК® ацетилсаліцилової кислоти його застосування протягом III триместру вагітності протипоказане.

Клопідогрель

Оскільки клінічні дані щодо застосування клопідогрелю під час вагітності наразі відсутні, у якості запобіжного заходу бажано не застосовувати клопідогрель під час вагітності.

Під час досліджень на тваринах не було виявлено ніякого прямого або опосередкованого шкідливого впливу препарату на перебіг вагітності, розвиток ембріона та плода, пологи чи постнатальний розвиток потомства.

АСК

Низькі дози (до 100 мг/добу)

Дані клінічних досліджень підтверджують, що дози до 100 мг/добу для обмеженого застосування в акушерстві, яке вимагає спеціалізованого контролю, є безпечними.

Дози 100-500 мг/добу

Клінічний досвід застосування доз, що перевищують 100 мг/добу та сягають 500 мг/добу, недовідомий. Отже, рекомендації стосовно доз, що дорівнюють та перевищують 500 мг/добу, також стосуються і цього діапазону доз.

Дози, що дорівнюють та перевищують 500 мг/добу

Пригнічення синтезу простагландинів може мати несприятливий вплив на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про наявність підвищеного ризику викидня, виникнення вади серця та вродженої щілини шлунка після застосування інгібітору синтезу простагландинів на ранніх строках вагітності. Абсолютний ризик виникнення вади серця збільшувався з менше ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що ризик зростає разом із дозою та тривалістю застосування. У тварин введення інгібітору синтезу простагландинів призводило до репродуктивної токсичності (див. розділ Дані доклінічних досліджень безпеки). За відсутності однозначної необхідності ацетилсаліцилову кислоту не слід призначати аж до 24-го тижня аменореї (5-й місяць вагітності). Якщо ацетилсаліцилова кислота приймається жінкою, яка намагається завагітніти, або до 24-го тижня аменореї (5-й місяць вагітності), слід призначати якомога нижчу дозу протягом якомога коротшого періоду.

Починаючи з шостого місяця вагітності усі інгібітори синтезу простагландинів можуть спричиняти:

□ у плода

- легеневу та серцеву токсичність (із передчасним закриттям артеріальних проток та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок, що може прогресувати в ниркову недостатність із олігогідроамніозисом;

□ у матері та новонародженого, в кінці вагітності:

- можливе збільшення часу кровотечі, антиагрегантний ефект, що може виникнути навіть за дуже низьких доз;
- пригнічення скорочувань матки, що призводить до пізніх або тривалих пологів.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає клопідогрель у грудне молоко. Встановлено, що АСК проникає у грудне молоко в обмеженій кількості. Під час застосування КОПЛАВІК® слід припинити годування груддю.

Фертильність

Дані щодо впливу КОПЛАВІК® на фертильність відсутні. Дослідження на тваринах показали, що клопідогрель не змінює фертильності. Невідомо, чи змінює фертильність АСК.

Діти. Безпечність та ефективність застосування КОПЛАВІК® дітям та підліткам молодше 18 років не встановлені. Не рекомендується призначати КОПЛАВІК® цій групі пацієнтів.

Особливості застосування.

Кровотечі та гематологічні розлади

У зв'язку з ризиком розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій у разі появи в ході лікування

клінічних симптомів, що змушують запідозрити виникнення кровотечі, слід терміново зробити клінічний аналіз крові та/або провести контроль інших відповідних показників (див. розділ «Побічні дії»). Оскільки КОПЛАВІКС® є антитромбоцитарним препаратом, до складу якого входять дві діючі речовини, його слід застосовувати з обережністю хворим, які мають підвищений ризик розвитку кровотечі, пов'язаний з травмами, хірургічним втручанням або іншими патологічними станами, а також у разі застосування в комбінованій терапії з іншими НПЗЗ, у тому числі інгібіторами ЦОГ-2, гепарином, інгібіторами глікопротеїну ІІb/ІІа або тромболітиками. Необхідно вести ретельне спостереження за пацієнтами з метою виявлення будь-яких ознак кровотечі, в тому числі прихованої, особливо протягом перших тижнів лікування та/або після інвазивних кардіологічних процедур або хірургічного втручання. Не рекомендується сумісне застосування КОПЛАВІКС® з пероральними антикоагулянтами, оскільки це може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Перед будь-якою запланованою операцією, а також перед початком прийому будь-якого нового лікарського засобу хворі повинні повідомляти лікарів, у тому числі стоматологів, про прийом КОПЛАВІКС®. Коли передбачається планова операція, потрібно переглянути необхідність застосування подвійної антитромбоцитарної терапії на користь застосування одного антитромбоцитарного засобу. Якщо слід тимчасово припинити антитромбоцитарну терапію КОПЛАВІКС® необхідно відмінити за 7 днів до хірургічного втручання.

КОПЛАВІКС® збільшує час кровотечі; його слід застосовувати з обережністю хворим, які мають ураження, що підвищують схильність до розвитку кровотеч (зокрема шлунково-кишкових та внутрішньоочних).

Хворих також слід попередити про можливе збільшення часу, необхідного для зупинки кровотечі, у разі прийому КОПЛАВІКС®, а також про необхідність повідомляти своєму лікареві про виникнення у них будь-якої незвичної кровотечі (за локалізацією або тривалістю).

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)

Дуже рідко відзначалися випадки розвитку тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) на тлі прийому клопідогрелю, інколи навіть після нетривалого. Це характеризувалося тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією у сполученні з неврологічною симптоматикою, порушеннями функції нирок або гарячкою. ТТП може становити загрозу для життя і потребує вживання невідкладних лікувальних заходів, включаючи плазмаферез.

Набута гемофілія. Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого збільшення АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання про діагностування набутої гемофілії повинно бути розглянуто. Пацієнти, з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати лікування, застосування клопідогрелю повинно бути припинено.

Нещодавно перенесені транзиторна ішемічна атака або інсульт

Було засвідчено, що застосування клопідогрелю в комбінації з АСК у хворих, що нещодавно перенесли транзиторну ішемічну атаку або інсульт і мають високий ризик розвитку повторних ішемічних подій, посилює виражену кровотечу. Таким чином, слід дотримуватись обережності у разі додаткового застосування такої комбінації, окрім випадків, для яких доведено наявності сприятливого ефекту її застосування.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: За літературними даними системна дія активного метаболіту клопідогрелю на пацієнтів з генетично зниженою функцією CYP2C19 є заниженою, реакція на антитромбоцитарну терапію у них мало виражена і загалом число серцево-судинних подій, що виникають після інфаркту міокарда, у них вища, ніж у пацієнтів з нормальною функцією CYP2C19 (див. розділ «Фармакокінетика»).

Оскільки метаболізм клопідогрелю в активний метаболіт відбувається частково за допомогою CYP2C19, застосування лікарських засобів, що пригнічують активність цього ферменту, вірогідно призводить до зниження рівня активного метаболіту клопідогрелю. Клінічна значимість такої взаємодії не визначена. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що пригнічують активність CYP2C19 (перелік інгібіторів CYP2C19 див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», також див. «Фармакокінетика»).

Перехресна реактивність поміж тієнопіридинів. Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі

гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну реактивність поміж тієнопіридинів (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до важких алергічних реакцій, таких як висип, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які в минулому мали в анамнезі алергічні реакції і/або гематологічні реакції на один тієнопіридин можуть мати підвищений ризик розвитку тієї ж або іншої реакції на інший тієнопіридин. Моніторинг на перехресну реактивність рекомендується.

Слід застосувати АСК із застереженням:

- Хворим, які мають в анамнезі бронхіальну астму або алергічні реакції, оскільки вони можуть підвищувати ризик виникнення реакцій підвищеної чутливості;
- Хворим на подагру, оскільки АСК навіть у низьких дозах може підвищувати концентрацію сечової кислоти;
- Дітям молодше 18 років, оскільки існує можлива взаємозалежність між застосуванням АСК та розвитком синдрому Рейє. Синдром Рейє – це дуже рідкісне захворювання, що може становити загрозу для життя.

Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ)

З обережністю слід застосовувати КОПЛАВІКС® пацієнтам, що мають в анамнезі пептичну виразку або гастродуоденальну кровотечу, або другорядні симптоми розладу верхнього відділу ШКТ, оскільки вони можуть бути наслідком виразки шлунку, що може призвести до шлункової кровотечі. Можливе виникнення небажаних ефектів з боку ШКТ, у тому числі болю в шлунку, печії, нудоти, блювання та ШК кровотечі. Хоча другорядні симптоми розладу верхнього відділу ШКТ, такі як диспепсія, є розповсюдженими можуть виникати в будь-який час протягом лікування, лікарі повинні бути уважними щодо ознак розвитку виразки та кровотечі, навіть за відсутності попередніх симптомів з боку ШКТ. Пацієнтів слід повідомити про симптоми небажаних ефектів з боку ШКТ і заходи, які необхідно вживати у разі їх появи.

Допоміжні речовини

Кожна таблетка препарату КОПЛАВІКС® містить 7 мг лактози. Не слід призначати цей лікарський засіб хворим, що мають такі рідкісні вроджені патології, як непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа або порушення абсорбції глюкози-галактози.

Цей лікарський засіб також містить 3,3 мг гідрогенізованої касторової олії, що може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти: не рекомендується сумісне застосування КОПЛАВІКС® з пероральними антикоагулянтами, оскільки це може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча призначення клопідогрелю у дозі 75 мг/добу у пацієнтів, які отримували довгострокову терапію варфарином, не змінювало фармакокінетику варфарину або міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), одночасне застосування клопідогрелю і варфарину збільшує ризик виникнення кровотеч через незалежні ефекти цих препаратів на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів Пб/ІІа КОПЛАВІКС® слід застосовувати з обережністю хворим, які одночасно приймають інгібітори глікопротеїнових рецепторів Пб/ІІа (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепарин: Одночасне застосування гепарину не має впливу на пригнічувальну дію клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Між КОПЛАВІКС® та гепарином можлива фармакодинамічна взаємодія, що може підвищувати ризик розвитку кровотеч. Отже, сумісне застосування вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Тромболітики: безпечність сумісного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних засобів та гепаринів вивчалась у хворих з гострим інфарктом міокарда. Частота клінічно значущих кровотеч була аналогічна тій, що спостерігалась у випадку сумісного застосування тромболітичних засобів і гепарину з АСК (див. розділ «Побічні дії»). Безпечність сумісного застосування КОПЛАВІКС® та інших тромболітичних засобів офіційно не встановлена, така комбінація

потребує обережності (див. розділ «Побічні дії»).

НПЗЗ: під час клінічного дослідження, що проводилося за участі здорових добровольців, сумісне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало приховані втрати крові через ШКТ. Отже, сумісне застосування з НПЗЗ, у тому числі з інгібіторами ЦОГ-2, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Експериментальні дані свідчать, що ібупрофен може пригнічувати дію низьких доз аспірину на агрегацію тромбоцитів, коли вони застосовуються одночасно. Проте недостатність цих даних, а також статистична недостовірність щодо екстраполяції даних, отриманих *in vivo*, на клінічні випадки свідчать про те, що неможливо зробити однозначних висновків щодо регулярного застосування ібупрофену; у разі ситуативного застосування ібупрофену виникнення клінічно значимого ефекту мало ймовірно (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Інші лікарські засоби, що застосовуються сумісно з клопідогрелем оскільки метаболізм клопідогрелю в активний метаболіт відбувається частково за допомогою CYP2C19, застосування лікарських засобів, що пригнічують активність цього ферменту, вірогідно призводить до зниження рівня активного метаболіту клопідогрелю. Клінічна значимість такої взаємодії не визначена. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що пригнічують активність CYP2C19 (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

До лікарських засобів, що пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол та езомепразол, флувоксамін, флюоксетин, моклобемід, вориконазол, флюконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, оксакарбамазепін та хлорамфеникол.

Інгібітори протонної помпи (ІПП): застосування омепразолу 80 мг 1 раз на добу, що призначався або у той же час, що і клопідогрель, або з інтервалом у 12 годин між прийомом цих двох препаратів, зменшувало експозицію активного метаболіту на 45% (після застосування навантажувальної дози) і на 40% (на фоні застосування підтримуючої дози). Це зниження експозиції супроводжувалося зменшенням інгібування агрегації тромбоцитів на 39% (після застосування навантажувальної дози) і на 21% (на фоні застосування підтримуючої дози). **Очікується, що езомепразол буде вступати з клопідогрелем у подібну взаємодію.**

В обсерваційних та клінічних дослідженнях отримано суперечливі дані щодо клінічної значущості цієї фармакокінетичної (ФК) / фармакодинамічної (ФД) взаємодії для ризику розвитку серйозних серцево-судинних подій. У якості запобіжного заходу одночасного застосування омепразолу або езомепразолу рекомендується уникати (див. розділ «Особливості застосування»).

При застосуванні пантопразолу або лансопразолу спостерігалось менш виражене зменшення експозиції метаболіту клопідогрелю.

На фоні одночасного лікування пантопразолом 80 мг один раз на добу плазмові концентрації активного метаболіту зменшувалися на 20% (після застосування навантажувальної дози) і на 14% (на фоні застосування підтримуючої дози). Це супроводжувалося зниженням інгібування агрегації тромбоцитів на 15% і на 11% відповідно. Ці результати вказують на те, що клопідогрель може застосовуватися разом із пантопразолом.

Наразі відсутні доказові дані на користь того, що інші лікарські засоби, які знижують кислотність шлункового соку, наприклад, блокатори гістамінових рецепторів H₂ (крім циметидину, що є інгібітором CYP2C19) або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Інші лікарські засоби: Не спостерігалось клінічно значимої фармакодинамічної взаємодії під час сумісного застосування клопідогрелю та атенололу, нифедипіну або атенололу та нифедипіну. Більше того, одночасне застосування фенобарбіталу або естрогену не має суттєвого впливу на фармакодинамічну активність клопідогрелю.

Фармакокінетичні показники дигоксину або теофіліну не змінювались у разі їх сумісного застосування з клопідогрелем. Антацидні засоби не зменшували абсорбцію клопідогрелю.

Дані, одержані в ході досліджень з мікротомами печінки людини, свідчать про те, що карбоксильний метаболіт клопідогрелю може пригнічувати активність цитохрому P450 2C9. Це потенційно може призводити до підвищення в плазмі крові концентрації деяких лікарських засобів, таких як фенітоїн та толбутамід, а також НПЗЗ, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9. Дані дослідження CAPRIE свідчать про те, що одночасне застосування фенітоїну та толбутаміду з клопідогрелем є безпечним.

Інші лікарські засоби, що застосовуються сумісно з АСК відзначено взаємодію таких лікарських засобів з АСК:

урикозуричні засоби (бензопромарон, пробенецид, сульфінпіразон) – слід застосовувати з обережністю, оскільки АСК може знижувати ефективність урикозуричних засобів шляхом конкурентного виведення сечової кислоти.

Метотрексат – через наявність у його складі АСК слід дотримуватись обережності під час застосування метотрексату в дозах, більших 20 мг/тиждень, з препаратом КОПЛАВІК®, оскільки він може зменшувати нирковий кліренс метотрексату, що може призвести до токсичного ураження кісткового мозку.

Також повідомлялося про випадки взаємодії з лікарськими засобами, що застосовувалися одночасно з АСК у високих (протизапальних) дозах; зокрема з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), ацетазоламідом, протисудомними засобами (фенітоїном та вальпроєвою кислотою), бета-адреноблокаторами, діуретиками, пероральними гіпоглікемічними засобами.

Більше ніж 30 000 пацієнтів брали участь у клінічних випробуваннях комбінації клопідогрелю з АСК у підтримуючих дозах, що були меншими ніж або дорівнювали 325 мг, і отримували різноманітні супутні лікарські засоби, в тому числі діуретики, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, холестеринзнижуючі засоби, коронарні вазодилатори, протидіабетичні препарати (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи ГП IIb/IIIa, без ознак клінічно значимої несприятливої взаємодії. Окрім інформації щодо взаємодії з окремими лікарськими засобами, яку наведено вище, дослідження взаємодії КОПЛАВІК® з деякими широко застосовуваними лікарськими засобами, що призначаються пацієнтам з атеротромботичною хворобою, не проводилися.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Клопідогрель належить до проліків, один з його метаболітів є інгібітором агрегації тромбоцитів. Для утворення активного метаболіту, який інгібує агрегацію тромбоцитів, повинен відбутися метаболізм клопідогрелю за допомогою ферментів системи цитохрому CYP450. Активний метаболіт клопідогрелю селективно інгібує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором P2Y₂ на поверхні тромбоциту та наступну активацію комплексу глікопротеїну IIb/IIIa під дією АДФ, завдяки чому пригнічується агрегація тромбоцитів. Завдяки незворотному характеру зв'язування тромбоцити, що вступили у взаємодію з клопідогрелем, залишаються під його дією протягом всього свого життя (приблизно 7-10 днів), нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів. Агрегація тромбоцитів, яку викликають інші, крім АДФ, агоністи, також інгібується шляхом блокування ампліфікації активації тромбоцитів за допомогою АДФ, що вивільняється. Оскільки активний метаболіт утворюється за допомогою ферментів системи цитохрому CYP450, а деякі з них є поліморфними або пригнічуються іншими лікарськими засобами, не у всіх пацієнтів буде спостерігатися відповідне пригнічення тромбоцитів.

Фармакодинамічні ефекти. Повторне застосування клопідогрелю в дозі 75 мг на добу значною мірою пригнічувало АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів з першого дня застосування; такий ефект поступово збільшувався і виходив на постійний рівень з досягненням рівноважного стану між 3-м та 7-м днем. У рівноважному стані середній рівень пригнічення тромбоцитів, що спостерігався на тлі дози 75 мг на добу, становив від 40 % до 60 %. Агрегація тромбоцитів та час кровотечі поступово поверталися до вихідного рівня загалом протягом 5 днів.

Ацетилсаліцилова кислота пригнічує агрегацію тромбоцитів шляхом незворотного пригнічення простагландин циклооксигенази і, таким чином, пригнічує утворення тромбосану A₂, який викликає агрегацію тромбоцитів та вазоконстрикцію. Цей ефект триває протягом усього життя тромбоцитів.

Фармакокінетика

Клопідогрель

Всмоктування

Після одноразового та повторного прийому перорально дози 75 мг на добу клопідогрель швидко абсорбується. Середня пікова концентрація клопідогрелю в незмінній формі у плазмі крові (приблизно 2,2-2,5 нг/мл після одноразового прийому перорально дози 75 мг) досягається через приблизно 45 хвилин після прийому. Абсорбція становить не менше 50 % згідно з кількістю метаболітів клопідогрелю, що виділяються із сечею.

Розподілення

In vitro клопідогрель та основний циркулюючий (неактивний) метаболіт зворотно зв'язуються з протеїнами плазми крові людини (98 % та 94 % відповідно). Зв'язок є ненасичуваним *in vitro* в широкому діапазоні концентрацій.

Метаболізм

Клопідогрель активно метаболізується в печінці *In vitro* та *in vivo* метаболізм клопідогрелю відбувається двома основними метаболічними шляхами: один – за допомогою естерази з наступним гідролізом у неактивний метаболіт, який є похідним карбоксильної кислоти (85 % циркулюючих метаболітів), інший – за допомогою різних цитохромів Р450. Спочатку в ході метаболізму клопідогрелю утворюється проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті наступного метаболізму проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю формується активний метаболіт, тільки похідне клопідогрелю *in vitro* цей метаболічний шлях проходження опосередкований ізоферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 та CYP2B6. Активний тільки метаболіт, який було виділено *in vitro*, швидко та незворотно зв'язується з тромбоцитарними рецепторами, подавляючи таким чином агрегацію тромбоцитів.

Після однократного прийому клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг C_{max} активного метаболіту удвічі вище, ніж після прийому препарату у підтримуючій дозі 75 мг протягом 4 днів C_{max} досягається через приблизно 30-60 хвилин після прийому препарату.

Виведення

Протягом 120 годин після прийому перорально людиною ^{14}C -міченого клопідогрелю приблизно 50 % виділялось із сечею і приблизно 46 % – з калом. Після одноразового прийому дози 75 мг перорально період напіввиведення становив приблизно 6 годин. Період напіввиведення основного циркулюючого (неактивного) метаболіту становив 8 годин після одноразового або повторного прийому.

Фармакогенетика

Клопідогрель активують декілька поліморфних ізоферментів CYP450. CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіту, так і проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю. За даними кількісного визначення агрегації тромбоцитів *ex vivo* фармакокінетичні показники та антитромботична дія активного метаболіту клопідогрелю відрізняються відповідно до генотипу CYP2C19. CYP2C19*1 алель відповідає повністю функціональному метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідають зниженому метаболізму. На рахунок алелей CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відносять 85 % алелей зниженої функції у жителів Кавказу та 99 % - у азіатів. До інших алелей, пов'язаних зі зниженим метаболізмом, належать CYP2C19*4, *5, *6, *7 та *8, але в загальній популяції вони зустрічаються менш часто. Інформацію про розповсюдженість фенотипів та генотипів CYP2C19, що зустрічаються часто, за опублікованими даними наведено в таблиці нижче.

Розповсюдженість фенотипів та генотипів CYP2C19

	Розповсюдженість (%)		
	жителі Кавказу (n=1356)	представники негроїдної раси (n=966)	китайці (n=573)
Екстенсивний метаболізм: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Проміжний метаболізм: CYP2C19*1/*2 або *1/*3	26	29	50
Знижений метаболізм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 або *3/*3	2	4	14

На сьогодні вплив генотипу CYP2C19 на фармакокінетику активного метаболіту клопідогрелю вивчався серед 277 пацієнтів у ході 7 опублікованих досліджень. Знижений CYP2C19-опосередкований метаболізм у пацієнтів з помірним або вираженим зниженням метаболізму призводив до зменшення C_{max} та AUC активного метаболіту на 30-50 % після навантажувальних доз 300 мг або 600 мг та підтримуючої дози 75

мг. Знижена активність активного метаболіту призводить до слабшого пригнічення тромбоцитів або до більшої залишкової реактивності тромбоцитів. На сьогодні в ході 21 опублікованого дослідження, в яких взяло участь 4520 пацієнтів, знижена антитромбоцитарна реакція на клопідогрелю спостерігалась у пацієнтів з помірним або вираженим зниженням метаболізму. Відносна різниця в антитромбоцитарній реакції на дію препарату між групами, розподіленими за генотипом, коливалась у різних дослідженнях залежно від методу, який використовувався для оцінки реакції, але зазвичай перевищувала 30 %.

Взаємозв'язок між генотипом CYP2C19 та результатом застосування клопідогрелю визначався за допомогою 2 вторинних аналізів даних клінічних випробувань (субдослідження CLARITY [n=465] та TRITON-TIMI 38 [n=1477]) та в 5 когортних дослідженнях (суммарне n=6489). У дослідженні CLARITY та одному з когортних досліджень (n=765; Trenk) кількість серцево-судинних захворювань не залежала значною мірою від генотипу. У дослідженні TRITON-TIMI 38 та 3 когортних дослідженнях (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) серед пацієнтів з погіршенням метаболічного статусу (комбіновано помірне та виражене) кількість серцево-судинних захворювань (інфаркт міокарда, інсульт та аж до літальних наслідків) або випадків тромбозу стенту була більшою порівняно з відповідними даними пацієнтів з екстенсивним метаболізмом.

Проведення фармакогенетичних тестів може допомогти у визначенні генотипів, від яких залежить варіативність активності CYP2C19.

Можуть існувати генетичні варіанти інших ізоферментів CYP450, що мають вплив на здатність утворювати активний метаболіт клопідогрелю.

Особливі групи пацієнтів

Відомості щодо фармакокінетичних параметрів активного метаболіту клопідогрелю в цих групах пацієнтів відсутні.

Ниркова недостатність

Після повторного прийому клопідогрелю в дозі 75 мг на добу пацієнтами з тяжким нирковим захворюванням (кліренс креатиніну від 5 до 15 мл/хв) пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було меншим (25 %), ніж у здорових добровольців, однак подовження часу кровотечі було аналогічним з часом кровотечі, що спостерігався у здорових добровольців, які приймали 75 мг клопідогрелю на добу. До того ж клінічна переносимість була задовільною в усіх пацієнтів.

Печінкова недостатність

Після повторного прийому клопідогрелю в дозі 75 мг на добу протягом 10 днів пацієнтами з тяжкою печінковою недостатністю пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було аналогічним з тим, що спостерігався у здорових добровольців. Середнє збільшення часу кровотечі в двох групах також було аналогічним.

Расова приналежність

Переважаання алелів CYP2C19, які призводять до помірного або вираженого зниження CYP2C19-опосередкованого метаболізму, залежить від расової/етнічної приналежності (див. розділ Фармакогенетика»). В літературі є обмежені дані щодо пацієнтів азійського походження, які дають можливість оцінити клінічне значення визначення генотипу CYP2C19 на клінічні наслідки лікування.

Ацетилсалицилова кислота (АСК)

Абсорбція

АСК, що входить до складу КОПЛАВІКС®, після абсорбції шляхом гідролізу перетворюється на салицилову кислоту. Піковий рівень салицилової кислоти в плазмі крові досягається протягом 1 години після прийому. Таким чином, рівень АСК в плазмі крові знаходиться поза межею визначення через 1,5-3 години після прийому препарату.

Розподілення

АСК погано зв'язується з білками плазми, вона має низький рівень розподілення (0 л). Її метаболіт, салицилова кислота, швидко зв'язується з білками плазми, але зв'язування залежить від концентрації (нелінійне). При низьких концентраціях (<100 мкг/мл) приблизно 90 % салицилової кислоти зв'язується з альбуміном. Салицилова кислота легко проникає в усі тканини та рідини організму, в тому числі центральну нервову систему, грудне молоко, тканини плода.

Метаболізм та виведення

АСК, що входить до складу КОПЛАВІКС®, швидко перетворюється шляхом гідролізу в салицилову

кислоту, період напіввиведення якої у разі доз АСК 75-100 мг становить 0,3-0,4 години. Саліцилова кислота здебільшого кон'югує в печінці, де утворюється саліцилуринова кислота, феноловий глюкуронід, ациловий глюкуронід, ряд вторинних метаболітів. Період плазматичного напіввиведення саліцилової кислоти в Коплавікс® становить приблизно 2 години. Метаболізм саліцилатів є насиченим, загальний кліренс організму знижується у разі високих сироваткових концентрацій через обмежену здатність печінки утворювати як саліцилуринову кислоту, так і феноловий глюкуронід. У разі застосування токсичних доз (10-20 г) період напіввиведення з плазми може перевищувати 20 годин. У разі застосування високих доз АСК виведення саліцилової кислоти підпорядковується кінетиці нульового порядку (тобто швидкість виведення є постійною відносно концентрації в плазмі крові), при цьому фактичний період напіввиведення становить 6 годин і більше. Ниркова екскреція незміненої активної речовини залежить від рН сечі. Оскільки значення рН сечі перевищує 6,5, нирковий кліренс вільного саліцилату збільшується з 5 % до 80 %. Після прийому терапевтичних доз приблизно 10 % спостерігається в сечі у формі саліцилової кислоти, 75 % у формі саліцилуринової кислоти, 10 % у формі саліцилфенолового глюкуроніду та 5 % у формі саліцилацилового глюкуроніду.

Враховуючи фармакокінетичні та метаболічні характеристики обох сполук, виникнення клінічно значимої ФК взаємодії маловірогідне.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

КОПЛАВІКС® по 75 мг/75 мг: жовті, овальні, злегка випуклі таблетки, вкриті оболонкою, з гравіюванням «С75» з одного боку та «А75» – з іншого;

Несумісність. Невідома.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі нижче +25°C.

Упаковка. № 28 (7x4): по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Санофі Вінтроп Індастрія, Франція /Sanofi Winthrop Industrie France.

Місцезнаходження. 1, rue de la Vierge AMBARET LAGRAVE 33565 - CARBON BLANC Cedex, Франція / 1, rue de la Vierge AMBARET LAGRAVE 33565 - CARBON BLANC Cedex, France.