

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОПЛАВІКС®

(COPLAVIX®)

Склад:

діючі речовини: клопідогрель, кислота ацетилсаліцилова;

1 таблетка 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;

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

поліровка: віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: злегка випуклі овальні таблетки жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «С75» з одного боку та «А75» – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби, інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С30.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Клопідогрель належить до протромболітиків, 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 P2Y₁₂ на поверхні тромбоциту та подальшу активацію комплексу глікопротеїну IIb/IIIa під дією АДФ, завдяки чому пригнічується агрегація тромбоцитів. Завдяки необоротному характеру зв'язування тромбоцити, що вступили у взаємодію з клопідогрелем, залишаються під його дією протягом усього 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 відбувається відповідне пригнічення агрегації 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 на 3-7-й день. У рівноважному стані середній рівень пригнічення агрегації 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 необоротного пригнічення простагландинів циклооксигенази і, таким чином, пригнічує утворення тромбоксану A₂, який викликає агрегацію тромбоцитів та вазоконстрикцію. Цей ефект триває протягом усього життя тромбоцитів.

Клінічна ефективність і безпека.

Безпека й ефективність комбінації клопідогрелю з АСК оцінювалися в трьох подвійно сліпих дослідженнях за участю понад 61 900 пацієнтів: у дослідженнях CURE, CLARITY та COMPELL порівнювалося застосування комбінації клопідогрелю з АСК та монотерапії АСК, обидві схеми лікування застосовувалися в поєднанні з іншою стандартною терапією.

У дослідженні CURE брали участь 12 562 пацієнти з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), в яких протягом останніх 24 годин спостерігався останній епізод болю в грудях або симптомів, відповідних ішемії. У пацієнтів були зміни на ЕКГ, що свідчили про нову ішемію, або підвищення рівня серцевих ферментів або тропоніну I, або Т щонайменше в два рази вище верхньої межі норми. Пацієнти були рандомізовані в групи застосування клопідогрелю (навантажувальна доза 300 мг, потім 75 мг/добу, N = 6259) із АСК (75-325 мг 1 раз на добу) або монотерапії АСК (75-325 мг 1 раз на добу, N = 6303), обидві схеми лікування застосовувалися з іншою стандартною терапією. Пацієнти отримували лікування протягом періоду до одного року. У дослідженні CURE 823

(6,6 %) пацієнти одночасно приймали антагоніст рецепторів GPIIb/IIIa. Гепарини застосовували більш ніж 90 % пацієнтів, і супутня терапія гепарином не мала значного впливу на відносну частоту кровотеч у групах клопідогрелю з АСК і монотерапії АСК.

Кількість пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть (ССС), інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт), становила 582 (9,3 %) у групі клопідогрелю з АСК та 719 (11,4 %) у групі монотерапії АСК; зниження відносного ризику (ЗВР) склало 20 % (95 % ДІ 10–28 %; $p = 0,00009$) у групі клопідогрелю з АСК (зниження відносного ризику становило 17 % при консервативному лікуванні пацієнтів, 29 % — при проведенні черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ЧТКА) зі стентом або без нього та 10 % — у пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування (АКШ)). Попередження розвитку нових серцево-судинних подій (первинна кінцева точка) відбувалося зі зниженням відносного ризику, яке становило 22 % (ДІ: 8,6–33,4), 32 % (ДІ: 12,8–46,4), 4 % (ДІ: –26,9–26,7), 6 % (ДІ: –33,5–34,3) та 14 % (ДІ: –31,6–44,2) протягом періодів 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 і 9–12 місяців дослідження відповідно. Отже, після більш ніж 3 місяців лікування сприятливий ефект, що спостерігався в групі застосування клопідогрелю з АСК, додатково не збільшувався, тоді як зберігався ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування клопідогрелю в дослідженні CURE супроводжувалося зменшенням потреби у тромболітичній терапії (ЗВР 43,3 %; ДІ: 24,3–57,5 %) та застосуванні інгібіторів рецепторів GPIIb/IIIa (ЗВР = 18,2 %; ДІ: 6,5–28,3 %).

Кількість пацієнтів, які досягли комбінованої первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт або рефрактерна ішемія), становила 1035 (16,5 %) у групі клопідогрелю з АСК і 1187 (18,8 %) у групі монотерапії АСК; зниження відносного ризику становило 14 % (95 % ДІ 6–21 %, $p = 0,0005$) у групі клопідогрелю з АСК. Такий ефект в основному зумовлений статистично значущим зниженням частоти ІМ (287 (4,6 %) у групі клопідогрелю з АСК і 363 (5,8 %) у групі монотерапії АСК). Впливу на частоту повторної госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії не спостерігалось.

Результати, отримані в групах пацієнтів із різними характеристиками (наприклад, нестабільна стенокардія або ІМ без зубця Q, рівень ризику від низького до високого, цукровий діабет, потреба в реваскуляризації, вік, стать тощо), відповідали результатам первинного аналізу. Зокрема, під час ретроспективного аналізу 2172 пацієнтів (17 % від загальної популяції, що брала участь у дослідженні CURE), яким було проведено стентування (Stent-CURE), встановлено, що клопідогрель у порівнянні з плацебо продемонстрував значне ЗВР, яке склало 26,2 %, на користь клопідогрелю для комбінованої кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт), а також значне ЗВР, яке склало 23,9 %, для другої комбінованої первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт або рефрактерна ішемія). Більше того, профіль безпеки клопідогрелю в цій підгрупі пацієнтів не викликав особливого занепокоєння. Отже, результати цієї підгрупи відповідають загальним результатам дослідження.

У пацієнтів із гострим ІМ з підйомом сегмента ST безпека й ефективність клопідогрелю оцінювались у 2 рандомізованих, плацебо-контрольованих, подвійно сліпих

дослідженнях — CLARITY та COMMIT.

У дослідженні CLARITY брав участь 3491 пацієнт. У цих пацієнтів протягом останніх 12 годин відбувся ІМ з підйомом сегмента ST, і їм було заплановано проведення тромболітичної терапії. Пацієнти отримували клопідогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім 75 мг/добу, $n = 1752$) плюс АСК або АСК окремо (навантажувальна доза 150 – 325 мг, потім 75–162 мг/добу, $n = 1739$), фібринолітичний засіб і у разі потреби – гепарин. За пацієнтами спостерігали протягом 30 днів. Первинною кінцевою точкою була поява оклюзії інфаркт-залежної артерії на ангіограмі перед випискою зі стаціонара або смерть, або рецидив ІМ до проведення коронарної ангіографії. У пацієнтів, які не пройшли ангіографію, первинною кінцевою точкою була смерть або рецидив ІМ до 8 дня або до виписки з лікарні. Популяція пацієнтів включала 19,7 % жінок та 29,2 % пацієнтів були віком ≥ 65 років. Всього 99,7 % пацієнтів отримували фібринолітики (фібриноспецифічні — 68,7 %, фібринонеспецифічні — 31,1 %), 89,5 % — гепарин, 78,7 % — бета-блокатори, 54,7 % — інгібітори АПФ і 63 % — статини.

П'ятнадцять відсотків (15 %) пацієнтів у групі застосування клопідогрелю з АСК і 21,7 % у групі, що отримувала лише АСК, досягли первинної кінцевої точки, що являє собою абсолютне зниження на 6,7 % і зменшення шансів на 36 % на користь клопідогрелю (95 % ДІ: 24–47 %; $p < 0,001$), що пов'язано головним чином зі зменшенням випадків розвитку оклюзії в інфаркт-залежних артеріях. Такий ефект спостерігався в усіх заздалегідь визначених підгрупах, зокрема визначених за віком та статтю, локалізацією інфаркту та типом застосовуваного фібринолітика або гепарину.

У дослідженні COMMIT із використанням факторіального дизайну 2×2 взяли участь 45 852 пацієнти, у яких протягом 24 годин від появи симптомів підозрюваного ІМ були його ознаки на ЕКГ (тобто підвищення сегмента ST, депресія сегмента ST або блокада лівої ніжки пучка Гіса). Пацієнти отримували клопідогрель (75 мг/добу, $n = 22\,961$) із АСК (162 мг/добу) або лише АСК (162 мг/добу, $n = 22\,891$) протягом 28 днів або до виписки з лікарні. Комбінованими первинними кінцевими точками були смерть з будь-якої причини та перший рецидив ІМ, інсульт або смерть. Популяція включала 27,8 % жінок, 58,4 % пацієнтів віком ≥ 60 років (26 % віком ≥ 70 років) і 54,5 % пацієнтів, які отримували фібринолітики.

Клопідогрель із АСК значно знизив відносний ризик смерті з будь-якої причини на 7 % ($p = 0,029$), а відносний ризик комбінації рецидиву інфаркту, інсульту або смерті — на 9 % ($p = 0,002$), що являє собою абсолютне зниження на 0,5 % та 0,9 % відповідно. Такий ефект спостерігався у пацієнтів вже протягом перших 24 годин незалежно від віку, статі, застосування або незастосування фібринолітиків.

Заміна терапії інгібіторами P2Y₁₂ при гострому коронарному синдромі (ГКС).

Перехід з більш потужного інгібітора рецептора P2Y₁₂ на клопідогрель одночасно з аспірином після гострої фази ГКС оцінювався за допомогою двох рандомізованих досліджень, спонсорованих дослідником (ISS) — TOPIC та TROPICAL-ACS, за даними

клінічних результатів.

Клінічні переваги, забезпечені більш потужними інгібіторами рецептора P2Y₁₂ - тикагрелором і прасугрелем, в опорних дослідженнях, пов'язані зі значущим зниженням рецидивуючих ішемічних подій (зокрема гострого й підгострого тромбозу стента (ТС), інфаркту міокарда (ІМ) й невідкладної реваскуляризації). Незважаючи на стабільну перевагу щодо ішемічних подій протягом першого року, більш значне зниження повторних ішемічних подій після ГКС спостерігалось протягом перших днів після початку лікування. Водночас *ретроспективний* аналіз виявив статистично значуще збільшення ризику крововиливів при застосуванні більш потужних інгібіторів рецептора P2Y₁₂, які виникали здебільшого протягом фази підтримувальної терапії через місяць після ГКС. Дослідження TOPIC й TROPICAL-ACS були розроблені для вивчення можливості мінімізації крововиливів за умови збереження ефективності лікування.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome — час пригнічення агрегації тромбоцитів після гострого коронарного синдрому*)

У цьому рандомізованому відкритому дослідженні брали участь пацієнти з ГКС, які потребували ЧКВ (черезшкірне коронарне втручання). Пацієнтам, які приймали аспірин та більш потужний інгібітор рецептора P2Y₁₂ і не мали небажаних явищ протягом одного місяця, був призначений перехід на лікування аспірином у фіксованому дозуванні одночасно з клопидогрелем (деескалаційна подвійна антитромбоцитарна терапія (ДПАТ)) або подальше застосування схеми лікування їхніми лікарськими засобами (незмінна ДПАТ).

Загалом аналіз охоплював 645 із 646 пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST і без підйому сегмента ST або нестабільною стенокардією (деескалаційна ДПАТ (n = 322); незмінна ДПАТ (n = 323)). Через один рік проводилося подальше спостереження 316 пацієнтів (98,1 %) з групи деескалаційної ДПАТ та 318 пацієнтів (98,5 %) з групи незмінної ДПАТ. Середня тривалість подальшого спостереження для обох груп становила 359 днів. Характеристики досліджуваних когорт були однаковими для двох груп.

Первинний результат — поєднання смерті від ускладнень ССЗ, інсульту, невідкладної реваскуляризації і крововиливу ≥ 2 за шкалою BARC (Академічний дослідницький консорціум з кровотеч) через 1 рік після ГКС - спостерігався у 43 пацієнтів (13,4 %) з групи деескалаційної ДПАТ і 85 пацієнтів (26,3 %) з групи незмінної ДПАТ (p < 0,01). Ця статистично значуща різниця була переважно результатом меншої кількості епізодів крововиливів, при цьому не повідомлялося про різницю у кінцевих показниках ішемічної хвороби (p = 0,36), тоді як крововилив ≥ 2 за шкалою BARC виникав менш часто у групі деескалаційної ДПАТ (4,0 %) у порівнянні з таким у групі незмінної ДПАТ (14,9 %, p < 0,01). Епізоди крововиливу, які визнаються як усі крововиливи за шкалою BARC, виникали у 30 пацієнтів (9,3 %) у групі деескалаційної ДПАТ і у 76 пацієнтів (23,5 %) у групі незмінної ДПАТ (p < 0,01).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes — випробування чутливості до пригнічення*

тромбоцитів при хронічній антитромбоцитарній терапії гострих коронарних синдромів)

У цьому рандомізованому відкритому дослідженні брали участь 2 610 пацієнтів з біомаркер-позитивним ГКС після успішного проведення ЧКВ.

Пацієнти були рандомізовані до груп, що отримували або прасугрель 5 або 10 мг/добу (з 0-го по 14-й день) ($n = 1306$), або прасугрель 5 або 10 мг/добу (з 0-го по 7-й день) з подальшим переходом на прийом клопідогрелю 75 мг/добу (з 8-го по 14-й день) ($n = 1304$) у комбінації з АСК (< 100 мг/добу). На 14-й день проводився аналіз функції тромбоцитів (АФТ). Пацієнти, які отримували монотерапію прасугрелем, продовжували його прийом протягом 11,5 місяця.

Пацієнтам, які переходили на застосування клопідогрелю, проводили аналіз на високу реактивність тромбоцитів (ВРТ). Якщо ВРТ становила ≥ 46 одиниць, пацієнтів знов переводили на застосування прасугрелю у дозуванні 5 або 10 мг/добу протягом 11,5 місяця; якщо ВТР становила < 46 одиниць, пацієнти продовжували застосовувати клопідогрель в дозі 75 мг/добу протягом 11,5 місяця. Таким чином, група лікування з деескалацією під контролем включала пацієнтів, які застосовували або прасугрель 5 (40 %), або клопідогрель (60 %). Усі пацієнти продовжували приймати аспірин і проходили подальше спостереження протягом одного року.

Основний кінцевий показник (поєднання смерті від ускладнень ССЗ, ІМ, інсульту і крововиливу ≥ 2 за шкалою BARC через 12 місяців) був досягнутий, що свідчить про не меншу ефективність. Дев'яносто п'ять пацієнтів (7 %) у групі з деескалацією під контролем та 118 пацієнтів (9 %) у контрольній групі (p -значення не меншої ефективності = 0,0004) мали подію. Деескалація під контролем не призвела ні до підвищення комбінованого ризику ішемічних подій (2,5 % у групі деескалації у порівнянні з 3,2 % у контрольній групі; p -значення не меншої ефективності = 0,0115), ні до ключової вторинної кінцевої точки - крововиливу ≥ 2 за шкалою BARC (5 % у групі деескалації у порівнянні з 6 % у контрольній групі ($p = 0,23$)). Кумулятивна частота усіх подій крововиливів (класи 1-5 за шкалою BARC) становила 9 % (114 подій) у групі деескалації під контролем у порівнянні з 11 % (137 подій) у контрольній групі ($p = 0,14$).

Діти. Європейське агентство з лікарських засобів скасувало зобов'язання представляти результати досліджень препарату Коплавікс® у всіх підгрупах педіатричної популяції при лікуванні коронарного атеросклерозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Клопідогрель.

Всмоктування. Після одноразового та повторного перорального прийому в дозі 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 приблизно через 45 хвилин після прийому. Абсорбція становить не менше 50 % згідно з кількістю метаболітів клопідогрелю, що виділяються із сечею.

Розподіл. *In vitro* клопідогрель та основний циркулюючий (неактивний) метаболіт оборотно 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 метаболічним шляхами: один – за допомогою естерази з подальшим 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 подальшого метаболізму проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю формується активний метаболіт, тіольна похідна клопідогрелю. *In vitro* цей метаболічний шлях проходження опосередкований ізоферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 та CYP2B6. Активний тіольний метаболіт, який було виділено *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з тромбоцитарними рецепторами, подавляючи таким чином агрегацію тромбоцитів.

Після однократного прийому клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг показник $C_{\max}$ активного метаболіту удвічі вищий, 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 перорального прийому 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. 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. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 становлять 85 % алелів зниженої функції у жителів Кавказу та 99 % – в уродженців Азії. До інших алелів, пов'язаних зі зниженим метаболізмом, належать CYP2C19*4, *5, *6, *7 та *8, але в загальній популяції вони зустрічаються менш часто.

Пацієнт зі зниженим метаболізмом має два нефункціональних алелі, як визначено вище. Згідно з опублікованими даними, генотипи із повільним метаболізмом CYP2C19 зустрічаються приблизно у 2 % представників європеїдної раси, 4 % – негроїдної раси і 14 % китайців. Зараз існують тести для визначення генотипу CYP2C19 пацієнта.

У перехресному дослідженні за участю 40 здорових добровольців, по 10 у кожній із чотирьох груп метаболізаторів CYP2C19 (надшвидких, інтенсивних, проміжних і повільних), оцінювали фармакокінетичні й антитромбоцитарні реакції після прийому дози 300 мг із наступним прийомом по 75 мг/добу та 600 мг із наступним прийомом по 150 мг/добу впродовж 5 днів (рівноважний стан). Між надшвидкими, інтенсивними та проміжними метаболізаторами ніяких суттєвих відмінностей у концентраціях

активного метаболіту та середніх показників пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ) не спостерігалось. У повільних метаболізаторів концентрація активного метаболіту зменшилася на 63–71 % порівняно з відповідним показником у інтенсивних метаболізаторів. Після застосування режиму дозування 300 мг/75 мг антитромбоцитарні реакції знизилися в повільних метаболізаторів — середнє ПАТ (5 мкМ АДФ) становило 24 % (через 24 години) і 37 % (на 5-й день) порівняно з ПАТ 39 % (через 24 години) і 58 % (на 5-й день) у осіб з інтенсивним метаболізмом та 37 % (через 24 години) і 60 % (на 5-й день) у осіб із проміжним метаболізмом. Коли повільні метаболізатори дотримувалися режиму 600 мг/150 мг, концентрація активного метаболіту була більшою, ніж при схемі 300 мг/75 мг. Крім того, ПАТ становило 32 % (через 24 години) і 61 % (на 5-й день), що перевищувало цей показник у повільних метаболізаторів, які дотримувалися режиму 300 мг/75 мг, і було аналогічним відповідному показнику в інших групах метаболізаторів CYP2C19, які дотримувалися режиму 300мг/75 мг на добу. За результатами клінічних досліджень належний режим дозування для цієї групи пацієнтів не був визначений.

Відповідно до вищезазначених результатів, в метааналізі 6 досліджень із урахуванням показників рівноважного стану 335 учасників, які отримували лікування клопідогрелем, було показано, що концентрація активного метаболіту знижувалася на 28 % у проміжних метаболізаторів і на 72 % у повільних метаболізаторів, а інгібування агрегації тромбоцитів (5 мкМ АДФ) було знижено на 5,9 % та 21,4 % відповідно порівняно з таким в інтенсивних метаболізаторів.

Вплив генотипу CYP2C19 на клінічні результати у пацієнтів, які отримували клопідогрель, не оцінювався у проспективних рандомізованих контрольованих дослідженнях. Однак було проведено ряд ретроспективних аналізів для оцінки цього ефекту у пацієнтів, які отримували клопідогрель і в яких є результати генотипування: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) та ACTIVE-A (n = 601), а також ряд опублікованих когортних досліджень.

У дослідженні TRITON-TIMI 38 та 3 когортних дослідженнях (Collet, Sibbing, Giusti) об'єднана група пацієнтів із проміжним або повільним метаболізмом мала вищу частоту серцево-судинних ускладнень (смерть, інфаркт міокарда та інсульт) або тромбозу стента порівняно з інтенсивними метаболізаторами.

У дослідженні CHARISMA й одному когортному дослідженні (Simon) підвищена частота ускладнень спостерігалася тільки у повільних метаболізаторів порівняно з інтенсивними метаболізаторами.

У дослідженнях CURE, CLARITY, ACTIVE-A й одному когортному дослідженні (Trenk) не відзначалося збільшення частоти ускладнень залежно від статусу метаболізатора.

Жоден із цих аналізів не включав достатньої кількості пацієнтів для виявлення відмінностей у клінічних результатах у повільних метаболізаторів.

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 у

пацієнтів 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 у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було аналогічним такому у здорових добровольців. Середнє збільшення часу кровотечі в двох групах також було аналогічним.

Расова приналежність. Переважання алелів CYP2C19, які призводять до помірного або вираженого зниження CYP2C19-опосередкованого метаболізму, залежить від расової/етнічної приналежності (див. розділ «Фармакогенетика»). В публікаціях є обмежені дані щодо пацієнтів азійського походження, які дають можливість оцінити значення генотипу CYP2C19 для клінічних наслідків лікування

Ацетилсаліцилова кислота (АСК).

Абсорбція. АСК, що входить до складу препарату Коплавікс®, після абсорбції шляхом гідролізу перетворюється на саліцилову кислоту. Піковий рівень саліцилової 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.

Розподіл. АСК погано зв'язується з білками плазми, вона має низький рівень розподілу (10 л). Її метаболіт, саліцилова кислота, швидко зв'язується з білками плазми, але зв'язування залежить від концентрації (нелінійне). При низьких концентраціях (< 100 мкг/мл) приблизно 90 % саліцилової кислоти зв'язується з альбуміном. Саліцилова 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 препарату Коплавікс®, швидко перетворюється шляхом гідролізу в саліцилову 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 препараті 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 фенолового та 5 % – у формі ацилового глюкуроніду саліцилової кислоти.

З огляду на фармакокінетичні та метаболічні характеристики обох сполук виникнення

клінічно значимої ФК взаємодії малоімовірно.

Доклінічні дані з безпеки.

Клопідогрель.

Під час доклінічних досліджень на щурах і павіанах найбільші зміни спостерігалися з боку печінки. Вони з'являлися при дозах, які перевищували щонайменше в 25 разів концентрацію, що спостерігалася у людей під час прийому дози 75 мг/добу, і виникали внаслідок впливу на печінкові ферменти, що беруть участь у метаболізмі. У людей, які отримували клопідогрель в терапевтичній дозі, ніякого впливу на печінкові метаболізуючі ферменти не спостерігалось.

При дуже високих дозах клопідогрелю в щурів і павіанів також спостерігалася погана шлункова переносимість (гастрит, шлункові ерозії та/або блювання).

Не було жодних доказів канцерогенного ефекту при введенні клопідогрелю мишам протягом 78 тижнів і щурам протягом 104 тижнів у дозах до 77 мг/кг на добу (що щонайменше в 25 разів перевищує концентрацію, що спостерігається у людей, які приймають препарат у клінічній дозі 75 мг/добу).

Клопідогрель був випробуваний у ряді досліджень генотоксичності *in vitro* та *in vivo* і не виявив генотоксичної активності.

Було виявлено, що клопідогрель не впливає на репродуктивну функцію самців і самиць щурів, а також не виявляє тератогенного впливу ні у щурів, ні у кролів. При застосуванні самицям щурів у період лактації клопідогрель спричинив невелику затримку розвитку потомства. За результатами спеціальних фармакокінетичних досліджень з радіоактивно міченим клопідогрелем встановили, що вихідна сполука або її метаболіти проникають у грудне молоко. Отже, не можна виключати прямий (незначна токсичність) або непрямий вплив (низька смакова привабливість) препарату.

Ацетилсаліцилова кислота.

Дослідження одноразового прийому показали, що АСК має низьку токсичність при пероральному застосуванні. Дослідження токсичності багаторазових доз показали, що рівні до 200 мг/кг/добу добре переносяться щурами; собаки виявляються більш чутливими, ймовірно, через високу чутливість собак до ульцерогенного впливу нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Ніяких проблем із генотоксичністю або кластогенністю у АСК виявлено не було. Хоча ніяких формальних досліджень канцерогенності АСК не проводилося, було показано, що вона не є фактором, що провокує зростання пухлин.

Дані щодо репродуктивної токсичності показують, що АСК проявляє тератогенні властивості у різних лабораторних тварин.

На тваринах показано, що застосування інгібітору синтезу простагландинів призводить

до збільшення загибелі плодів до та після імплантації, а також до ембріофетальної летальності. Крім того, повідомлялося про підвищену частоту різних вад розвитку, зокрема серцево-судинних, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів протягом періоду органогенезу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вторинна профілактика атеротромботичних ускладнень у дорослих, які вже приймають клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Коплавікс® – комбінований лікарський засіб фіксованих доз для продовження терапії у разі:

- 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. Мастоцитоз, коли застосування ацетилсаліцилової кислоти може викликати тяжкі реакції гіперчутливості (включаючи циркуляторний шок з припливами крові, артеріальну гіпотензію, тахікардію і блювання).

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Гострі пептичні виразки.

Геморагічний діатез.

Серцева недостатність тяжкого ступеня.

Одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти та метотрексату в дозах 15 мг/тиждень і більше (у зв'язку з підвищенням гематологічної токсичності метотрексату – відбувається зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми).

Третій триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування

груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, застосування яких пов'язано з ризиком кровотеч. Існує підвищений ризик кровотечі через потенційний адитивний синергізм. Слід з обережністю призначати лікарські засоби, одночасне застосування яких пов'язано з ризиком кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти. Не рекомендується одночасне застосування препарату 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 S-варфарину або міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), одночасне застосування клопідогрелю і варфарину збільшує ризик виникнення кровотеч через незалежний вплив цих препаратів на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa. Препарат Коплавікс® слід застосовувати з обережністю хворим, які одночасно приймають інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепарин. У клінічному дослідженні, проведеному за участю здорових добровольців, клопідогрель не вимагав зміни дози гепарину та не змінював вплив гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не впливає на пригнічувальну дію клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Між препаратом Коплавікс® та гепарином можлива фармакодинамічна взаємодія, що може підвищувати ризик розвитку кровотеч. Отже, сумісне застосування вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Тромболітики. Безпека супутнього застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних засобів та гепаринів вивчалась у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Частота клінічно значущих кровотеч була аналогічна тій, що спостерігалась у разі одночасного застосування тромболітичних засобів і гепарину з АСК (див. розділ «Побічні дії»). Безпека одночасного застосування препарату Коплавікс® та інших тромболітичних засобів офіційно не встановлена, така комбінація потребує обережності (див. розділ «Побічні дії»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Під час клінічного дослідження, що проводилося за участю здорових добровольців, одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало приховані втрати крові через ШКТ. Отже, одночасне застосування з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), у тому числі з інгібіторами ЦОГ-2, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

При одночасному застосуванні високих доз саліцилатів із нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (через взаємопосилювальний ефект) підвищується ризик виникнення виразок і шлунково-кишкових кровотеч.

Експериментальні дані свідчать, що ібупрофен може пригнічувати дію низьких доз аспірину на агрегацію тромбоцитів, коли вони застосовуються одночасно. В одному дослідженні, коли разову дозу ібупрофену 400 мг застосовували протягом 8 годин до або протягом 30 хвилин після прийому дози аспірину зі швидким вивільненням (81 мг),

спостерігалось зниження впливу АСК на утворення тромбосану або агрегацію тромбоцитів. Проте обмеження цих даних, а також статистична недостовірність щодо екстраполяції даних, отриманих *ex vivo*, на клінічні випадки свідчать про те, що не можна зробити однозначних висновків щодо регулярного застосування ібупрофену; у разі ситуативного застосування ібупрофену виникнення клінічно значимого ефекту мало ймовірно (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик виникнення кровотеч, тому застосовувати СІЗЗС одночасно з клопідогрелем слід з обережністю.

Метамізол. При одночасному застосуванні з ацетилсаліциловою кислотою метамізол може зменшувати вплив АСК на агрегацію тромбоцитів. У зв'язку із цим таку комбінацію слід призначати з обережністю пацієнтам, які приймають низькі дози АСК з метою досягнення кардіопротективного ефекту.

Інші лікарські засоби, що застосовуються одночасно з клопідогрелем.

Індуктори CYP2C19

Оскільки метаболізм клопідогрелю в активний метаболіт відбувається частково за допомогою CYP2C19, застосування лікарських засобів, що посилюють активність цього ферменту, вірогідно, призводить до збільшення рівня активного метаболіту клопідогрелю. Клінічна значимість такої взаємодії не визначена.

Рифампіцин — потужний індуктор CYP2C19, що призводить як до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю, так і до пригнічення тромбоцитів, що, зокрема, може посилити ризик кровотечі. Як запобіжний захід, рекомендується уникати спільного застосування потужних індукторів CYP2C19 (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори CYP2C19

Оскільки метаболізм клопідогрелю в активний метаболіт відбувається частково за допомогою CYP2C19, застосування лікарських засобів, що інгібують активність цього ферменту, вірогідно, призводить до зменшення рівня активного метаболіту клопідогрелю. Клінічна значимість такої взаємодії не визначена. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що сильно або помірно пригнічують активність CYP2C19 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

До лікарських засобів, що належать до сильних або помірних інгібіторів CYP2C19, належать омепразол та езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, карбамазепін, ефавіренц.

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. Як запобіжний захід 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 можна застосовувати 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.

Бустерна антиретровірусна терапія. У пацієнтів з ВІЛ, які отримують бустерну антиретровірусну терапію (АРТ), існує високий ризик виникнення судинних подій.

Суттєво знижене інгібування тромбоцитів спостерігалось у пацієнтів з ВІЛ, які отримували АРТ, підсилену ритонавіром або кобіцистатом. Хоча клінічна значущість цих даних є невизначеною, отримано спонтанні повідомлення про ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували АРТ, підсилену ритонавіром, і які перенесли повторні оклюзійні явища після деобструкції або тромботичні події на фоні схеми лікування ударними дозами клопідогрелю. При одночасному застосуванні клопідогрелю та ритонавіру може бути знижене середнє інгібування тромбоцитів.

Таким чином, слід відмовлятися від одночасного застосування клопідогрелю з бустерною АРТ.

Інші лікарські засоби. Не спостерігалось клінічно значимої фармакодинамічної взаємодії під час сумісного застосування клопідогрелю та атенололу, ніфедипіну або атенололу та ніфедипіну. 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 одночасного застосування з клопідогрелем. Антацидні засоби не зменшували абсорбцію клопідогрелю.

Дані, одержані в ході досліджень з мікросомами 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 нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C9. Дані дослідження CAPRIE свідчать про те, що одночасне застосовування фенітоїну та

толбутаміду з клопідогрелем є безпечним.

Лікарські засоби, субстратом яких є CYP2C8. Під час дослідження за участю здорових добровольців призначення клопідогрелю призвело до підвищеного вивільнення репаглініду. Дослідження *in vitro* показали підвищення експозиції репаглініду за рахунок пригнічення CYP2C8 глюкуронідним метаболітом клопідогрелю. Через ризик збільшення концентрацій в плазмі слід з обережністю призначати одночасно клопідогрель і лікарські засоби, які в першу чергу виводяться за рахунок метаболізму CYP2C8 (наприклад репаглілід, паклітаксел) (див. розділ «Особливості застосування»).

Розувастатин. Було показано, що після повторного прийому клопідогрелю в дозі 75 мг експозиція розувастатину у пацієнтів збільшується в 1,4 раза (AUC) без впливу на $C_{\max}$.

Інші лікарські засоби, що застосовуються одночасно 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 складі препарату Коплавікс® ацетилсаліцилової кислоти одночасне застосування метотрексату у дозах понад 20 мг/тиждень вимагає обережності у зв'язку з можливістю пригнічення ниркового кліренсу метотрексату, що може призвести до мієлотоксичності.

Тенофовір. Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) може збільшити ризик виникнення ниркової недостатності.

Вальпроева кислота. Одночасне застосування саліцилатів і вальпроєвої кислоти може призвести до зниження зв'язування вальпроєвої кислоти з білками та інгібування метаболізму останньої, результатом чого є підвищення рівнів загальної та вільної вальпроєвої кислоти в сироватці крові. При одночасному застосуванні з вальпроєвою кислотою АСК витісняє її зі зв'язку з протеїнами плазми, підвищуючи токсичність останньої.

Вакцина проти вітряної віспи. Не рекомендовано призначати пацієнтам саліцилати протягом шести тижнів після вакцинації проти вітряної віспи. Випадки синдрому Рейє виникали після призначення саліцилатів під час захворювання на вітряну віспу.

Ацетазоламід. Рекомендовано з обережністю застосовувати саліцилати одночасно з ацетазоламідом у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення метаболічного ацидозу.

При одночасному застосуванні високих доз ацетилсаліцилової кислоти та протидіабетичні препаратів із групи похідних сульфонілсечовини посилюється гіпоглікемічний ефект останніх за рахунок витіснення сульфонілсечовини, зв'язаної з протеїнами плазми, ацетилсаліциловою кислотою.

При одночасному застосуванні АСК з дигоксином концентрація останнього в плазмі підвищується внаслідок зниження ниркової екскреції.

Системні глюкокортикоїди (включаючи гідрокортизон, який застосовують для замісної

терапії при хворобі Адисона) знижують рівень саліцилатів у крові та підвищують ризик передозування.

Ангіотензинперетворювальні ферменти (АПФ) у комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти спричиняють зниження клубочкової фільтрації внаслідок інгібування вазодилаторного ефекту простагландинів та зниження антигіпертензивного ефекту.

Нікорандил. У пацієнтів, які одночасно приймають нікорандил і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), зокрема АСК і лізину ацетилсаліцилат (ЛАС), існує підвищений ризик виникнення тяжких ускладнень, таких як шлунково-кишкові виразки, перфорація та кровотечі шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші види взаємодій з АСК.

Повідомлялося також про випадки взаємодії з такими лікарськими засобами, що застосовуються одночасно з АСК у більш високих (протизапальних) дозах: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), ацетазоламідом, протисудомними засобами (фенітоїном та вальпроєвою кислотою), бета-блокатори, діуретики та пероральні гіпоглікемічні засоби.

Алкоголь сприяє пошкодженню слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і пролонгує час кровотечі внаслідок синергізму АСК і алкоголю. Пацієнтам слід повідомити про ризик пошкодження оболонки шлунково-кишкового тракту і кровотечі при одночасному прийомі препарату з алкоголем, особливо якщо прийом алкоголю є хронічним чи значним (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретичні засоби в комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти знижують клубочкову фільтрацію завдяки зниженню синтезу простагландинів у нирках.

Інші види взаємодії з клопідогрелом та АСК.

Більше ніж 30 000 пацієнтів брали участь у клінічних випробуваннях комбінації клопідогрелю з АСК у підтримуючих дозах, які не перевищували 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, даних про взаємодію препарату Коплавікс® з деякими широко застосовуваними лікарськими засобами, що призначаються пацієнтам з атеротромботичною хворобою, немає, оскільки дослідження не проводилися.

Як і з іншими пероральними інгібіторами P2Y₁₂, спільне введення агоністів опіоїдів може затримувати та зменшувати абсорбцію клопідогрелю, ймовірно, через сповільнене випорожнення шлунка. Клінічна значущість невідома. Слід розглянути доцільність застосування парентерального антитромботичного засобу пацієнтам з гострим коронарним синдромом, які потребують одночасного введення морфіну або інших агоністів опіоїдів.

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 асоціюються з виникненням кровотечі, слід терміново зробити клінічний аналіз крові та/або провести контроль інших відповідних показників (див. розділ «Побічні реакції»). Оскільки препарат Коплавікс® є антитромботичним препаратом, до складу якого входять дві діючі речовини, його слід застосовувати з обережністю хворим, які мають підвищений ризик розвитку кровотечі, пов'язаної з травмами, хірургічним втручанням або іншими патологічними станами, а також у разі застосування в комбінованій терапії з іншими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), у тому числі з інгібіторами ЦОГ-2, гепарином, інгібіторами глікопротеїну IIb/IIIa, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), потужними індукторами CYP2C19, тромболітиками або іншими лікарськими засобами, які підвищують ризик розвитку кровотечі, такими як пентоксифілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Через підвищений ризик кровотечі не рекомендується проводити потрібну антиагрегантну терапію (клопидогрель аспірин дипіридамола) для вторинної профілактики інсульту пацієнтам із гострим некардіоемболічним ішемічним інсультом або ТІА (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно вести ретельне спостереження за станом пацієнта 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 препарату 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 пацієнти повинні повідомляти лікарів, у тому числі стоматологів, про прийом препарату Коплавікс®. Коли передбачається планова операція, потрібно переглянути необхідність застосування подвійної антитромбоцитарної терапії на користь застосування одного антитромботичного засобу. Якщо необхідно тимчасово припинити антитромбоцитарну терапію, препарат Коплавікс® слід відмінити за 7 днів до хірургічного втручання.

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

Пацієнтів також слід попередити про можливе збільшення часу, необхідного для зупинки кровотечі, у разі прийому препарату 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 ТТП на тлі прийому клопидогрелю, інколи навіть після нетривалого застосування. Це характеризувалося тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією у сполученні з неврологічною симптоматикою, порушеннями функції нирок або гарячкою. ТТП може становити загрозу для життя і вимагає проведення невідкладних лікувальних заходів, включаючи плазмаферез.

Набута гемофілія. Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У разі 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 таким пацієнтам потрібно припинити.

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 наявність сприятливого ефекту її застосування.

Цитохром Р450 2С19 (СYP2С19). Фармакогенетика. У пацієнтів із повільним метаболізмом СYP2С19 при застосуванні клопідогрелю в рекомендованих дозах утворюється менше активного метаболіту та спричиняється менший вплив на функцію тромбоцитів. Існують тести для визначення генотипу СYP2С19 пацієнта.

Оскільки метаболізм клопідогрелю в активний метаболіт відбувається частково за допомогою СYP2С19, 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 СYP2С19 (перелік інгібіторів СYP2С19 див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», також див. «Фармакокінетика»).

Вірогідно, що використання лікарських засобів, які індукують активність СYP2С19, призведе до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю та може посилити ризик кровотечі. Як запобіжний захід рекомендується уникати спільного застосування потужних індукторів СYP2С19 (див. розділ «Побічні реакції»).

Субстрати СYP2С8. Необхідно з обережністю призначати клопідогрель одночасно з лікарськими засобами, субстратом яких є СYP2С8. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехресна реактивність поміж тієнопіридинів. Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель 5), тому що надходили повідомлення про перехресну реактивність поміж тієнопіридинів (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до тяжких алергічних реакцій, таких як висип, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які мають 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.

АСК слід застосувати із обережністю:

- пацієнтам, які мають в анамнезі бронхіальну астму або алергічні реакції, оскільки у таких пацієнтів збільшується ризик реакцій підвищеної чутливості;
- хворим на подагру, оскільки АСК навіть у низьких дозах може підвищувати концентрацію

сечової кислоти;

- дітям (віком до 18 років), оскільки можлива взаємозалежність між застосуванням АСК та розвитком синдрому Рейє. Синдром Рейє – це дуже рідкісне захворювання, що може становити загрозу для життя;
- пацієнтам із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD) через ризик гемолізу (див. розділ «Побічні реакції»); у таких випадках цей лікарський засіб слід застосовувати під ретельним медичним наглядом;
- пацієнтам, які зловживають алкоголем. Алкоголь може збільшувати ризик ураження шлунково-кишкового тракту при вживанні з АСК. Пацієнтів слід проконсультувати щодо ризику ураження шлунково-кишкового тракту та виникнення кровотечі при вживанні алкоголю на фоні прийому клопідогрелю й АСК, особливо якщо вживання алкоголю є хронічним або тяжким (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ). З обережністю слід застосовувати препарат Коплавікс® пацієнтам, що мають в анамнезі пептичну виразку або гастродуоденальну кровотечу, або інші симптоми розладу верхнього відділу ШКТ, оскільки вони можуть бути наслідком виразки шлунка, що може призвести до шлункової кровотечі. Можливе виникнення небажаних ефектів з боку ШКТ, у тому числі болю в шлунку, печії, нудоти, блювання та шлунково-кишкової кровотечі. Хоча інші симптоми розладу верхнього відділу ШКТ, такі як диспепсія, є розповсюдженими і 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, яких необхідно вжити у разі їх появи.

У пацієнтів, які одночасно приймають нікорандил і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), зокрема АСК і ЛАС, існує підвищений ризик виникнення тяжких ускладнень, таких як виразкова хвороба, перфорація та кровотечі шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини. 1 таблетка препарату Коплавікс® містить 7 мг лактози. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, загальний дефіцит лактози або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат.

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

Особливі запобіжні заходи при утилізації. Будь-який невикористаний лікарський препарат або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Через наявність у складі препарату Коплавікс® ацетилсаліцилової кислоти його

застосування протягом III триместру вагітності протипоказане.

Клопідогрель. Оскільки клінічні дані щодо застосування клопідогрелю під час вагітності наразі відсутні, як запобіжний захід 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.

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, є недостатнім. 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. За відсутності нагальної потреби 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 олігогідрамніоном;

у жінки та плода 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.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування.

Для перорального застосування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі.

Дозування.

Дорослі та пацієнти літнього віку.

Препарат Коплавікс®, комбінований лікарський засіб фіксованих доз, застосовують після того, як розпочато лікування клопідогрелем та АСК як окремими препаратами. Препарат Коплавікс® призначають 1 раз на добу.

Пацієнти з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q). Оптимальну тривалість лікування офіційно не встановлено. Дані клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, максимальний позитивний ефект спостерігався через 3 місяці (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У разі припинення застосування препарату Коплавікс® пацієнтам може бути корисно продовження лікування із застосуванням одного антитромботичного лікарського засобу.

Пацієнти з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. Лікування слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів та продовжувати протягом щонайменше 4 тижнів. Переваги застосування комбінації клопідогрелю з АСК протягом більше ніж 4 тижні за наявності такого стану не вивчалися (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У разі припинення застосування препарату Коплавікс® пацієнтам може бути корисно продовження лікування із застосуванням одного антитромботичного лікарського засобу.

У разі пропуску дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнт має негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнт має прийняти наступну дозу в звичайний запланований 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. розділи «Фармакологічні властивості» та «Фармакокінетика»).

Ниркова недостатність. Препарат Коплавікс® не можна застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок (див. розділ «Особливості застосування») обмежений. Отже, таким пацієнтам препарат Коплавікс® слід призначати з обережністю.

Печінкова недостатність. Коплавікс® не можна застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Терапевтичний досвід застосування пацієнтам із захворюваннями печінки помірної тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»). Отже, таким пацієнтам препарат Коплавікс® слід призначати з обережністю.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Коплавікс® дітям (віком до 18 років) не встановлені. Не рекомендується призначати препарат Коплавікс® цій групі пацієнтів.

Передозування.

Клопідогрель. Передозування внаслідок застосування клопідогрелю може призвести до збільшення часу кровотечі та ускладнень 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 бути ефективним.

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.

Передозування комбінованим лікарським засобом із фіксованими дозами

АСК/клопідогрелю може бути пов'язане з посиленням кровотечі та подальшими геморагічними ускладненнями через фармакологічну активність клопідогрелю та АСК.

При гострому і хронічному передозуванні ацетилсаліцилової кислоти може розвиватися некардіогенний набряк легень (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки. Оцінка профілю безпеки клопідогрелю була проведена у більш ніж 42 000 пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, в тому числі у понад 30 000 пацієнтів, які отримували лікування клопідогрелем та АСК одночасно, та у понад 9 000 пацієнтів, які отримували лікування протягом 1 року або більше. Клінічно значимі побічні реакції, що спостерігалися в чотирьох обширних дослідженнях: дослідження CAPRIE (в дослідженні порівнювали монотерапію клопідогрелем з АСК і дослідження CURE, CLARITY та COMMIT (дослідження, в яких порівнювали комбіновану терапію клопідогрелем та АСК з монотерапією АСК), наведені нижче. Загалом у дослідженні CAPRIE ефект клопідогрелю в дозі 75 мг/добу був подібний до ефекту АСК в дозі 325 мг/добу незалежно від віку, статі та раси пацієнта. На додаток до досвіду, який був накопичений в клінічних дослідженнях, надходили спонтанні повідомлення про побічні реакції.

Кровотеча є найбільш поширеною побічною реакцією, про яку повідомлялося як під час досліджень, так і в постмаркетинговий період, в основному протягом першого місяця лікування.

Під час дослідження CAPRIE у пацієнтів, які отримували або клопідогрель, або АСК, загальна частота кровотеч склала 9,3 %. Частота тяжких випадків була однаковою у разі застосування як клопідогрелю, так і АСК.

У дослідженні CURE не було виявлено надмірної кількості великих кровотеч при призначенні комбінації клопідогрелю та АСК протягом 7 днів після коронарного шунтування у пацієнтів, які припинили терапію більш ніж за п'ять днів до операції. У пацієнтів, які продовжили терапію протягом п'яти днів після шунтування, частота подій склала 9,6 % при терапії комбінацією клопідогрелю та АСК і 6,3 % у разі застосування комбінації плацебо та АСК.

У дослідженні CLARITY спостерігалось загальне збільшення кількості кровотеч в групі клопідогрелю та АСК в порівнянні з групою, яка приймала АСК як монотерапію. Частота великих кровотеч була однаковою в обох групах. Ці дані є однорідними для підгруп хворих, характеристики яких були визначені на етапі включення в дослідження, і для типу фібринолітичної або гепаринової терапії.

У дослідженні COMMIT загальна частота нецеребральних великих кровотеч або церебральних кровотеч була низькою і однаковою в обох групах.

Список побічних реакцій у вигляді таблиці.

Нижче в таблиці наведено дані про побічні реакції, що виникали під час монотерапії клопідогрелом, монотерапії 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 представлено в порядку зменшення серйозності.

Клас систем органів	Часті	Нечасті	Рідкісні	Дуже рідкісні, частота невідома*
Порушення з боку крові та лімфатичної системи		Тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія	Нейтропенія, в тому числі тяжка нейтропенія	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), порушення кістково-мозкового кровообігу*, апластична анемія, панцитопенія, біцитопенія*, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія, гемолітична анемія у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази* (див. розділ «Особливості застосування»)
Порушення з боку серцево-судинної системи				Синдром Коуінса (вазоспастична алергічна стенокардія/алергічний інфаркт міокарда) в контексті реакції гіперчутливості до АСК*або клопідогрелю**
Порушення з боку імунної системи				Анафілактичний шок*, сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна гіперчутливість поміж тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель 5) (див. розділ «Особливості застосування»)**; посилення алергічних симптомів харчової алергії*, інсуліновий аутоімунний синдром, що може призвести до тяжкої гіпоглікемії, особливо у пацієнтів із підтипом антигену лейкоцитів людини DRA4 (частіше у японців)**
Порушення метаболізму та розлади травлення				Гіпоглікемія*, подагра* (див. розділ «Особливості застосування»)
Психічні розлади				Галюцинації, сплутаність свідомості

Порушення з боку нервової системи		Внутрішньочере-репні кровотечі (за повідомленнями деякі випадки були детальними), головний біль, парестезія, запаморочення		Порушення смакових відчуттів, агевзія
Порушення з боку органів зору		Очні крововиливи (кон'юнктивальні, окулярні, ретинальні)		
Порушення з боку органів слуху та рівноваги			Вертиго	Втрата слуху* або дзвін у вухах*
Порушення з боку судинної системи	Гематоми			Серйозні крововиливи, кровотечі з операційної рани, васкуліт (включаючи пурпуру Шенляйна – Геноха*), 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*, еозинофільна пневмонія
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Шлунково-кишкові кровотечі, діарея, біль у животі, диспепсія	Виразка шлунка та виразка дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, здуття живота	Ретроперитонеальні кровотечі	Шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит. 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 [тонкої 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 гастроінтестинальні реакції, пов'язані із застосуванням АСК, можуть супроводжуватися (або ні) кровотечею і можуть виникати на фоні застосування будь-якої дози АСК і у пацієнтів з наявними або відсутніми попереджувальними симптомами чи серйозними шлунково-кишковими подіями в анамнезі.* Коліт (в тому числі виразковий або лімфоцитарний коліт), стоматит, гострий панкреатит у рамках реакції гіперчутливості на АСК*.

Порушення з боку гепатобіліар-ної системи				Гостра печінкова недостатність, ураження печінки, переважно гепатоцелюлярне,* гепатит, підвищення рівнів печінкових ферментів,* відхилення від норми показників функції печінки, хронічний гепатит*
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), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоневротичний набряк, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системною симптоматикою (DRESS-синдром), еритематозне чи ексfolіативне висипання, кропив'янка, екзема, червоний плоский лишай, фіксована еритема*
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини				Кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів		Гематурія		Ниркова недостатність*, гостра ниркова недостатність (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, серцевою декомпенсацією, нефротичним синдромом або одночасним застосуванням діуретиків)*, гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові
Загальні розлади та ураження в місці введення	Кровотеча в місці проколю-вання			Лихоманка, набряки*
Лабораторні показники		Збільшення часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів, зниження кількості тромбоцитів		
Порушення з боку репродуктив-ної системи			Гінекомастія	

* «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 дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через

національні системи повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1 rue de la Vierge Ambarès et Lagrave 33565 CARBON BLANC SEDEKS, Франція.

Заявник. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Місцезнаходження заявника. Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.