

## **Состав**

действующие вещества: кислота ацетилсалициловая, клопидогрель (acetylsalicylic acid, clopidogrel);

1 капсула содержит ацетилсалициловой кислоты 75 мг и клопидогреля (в виде клопидогреля гидросульфата) 75 мг;

другие составляющие:

для таблеток ацетилсалициловой кислоты: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, тальк, гипромелоза, титана диоксид (E 171), кремния диоксид коллоидный безводный, полиэтиленгликоль 6000 (макрогол 6000), кислота лимон;

для таблеток клопидогреля: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромелоза, гидроксипропилцеллюлоза, тальк, титана диоксид (E 171), полиэтиленгликоль 6000 (макрогол 6000), кремния диоксид коллоидный безводный;

капсула (корпус и крышечка): желатин, вода, диоксид титана (E 171).

## **Лекарственная форма**

Капсулы жесткие.

Основные физико-химические свойства: непрозрачные, твердые желатиновые капсулы белого или почти белого цвета, содержащие одну таблетку ацетилсалициловой кислоты, покрытую пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета и две таблетки клопидогреля, покрытые пленочной оболочкой, желто-коричневого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, за исключением гепарина. Комбинации. Код АТХ В01А С30.

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Механизм действия

Клопидогрель относится к пролекарствам, один из его метаболитов является ингибитором агрегации тромбоцитов. Для образования активного метаболита, ингибирующего агрегацию тромбоцитов, должен произойти метаболизм клопидогреля с помощью ферментов системы цитохрома СYP450. Активный метаболит клопидогреля селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецептором P2Y<sub>12</sub> на поверхности тромбоцита и последующую активацию комплекса гликопротеина IIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему угнетается агрегация тромбоцитов. Благодаря необратимому характеру связывания тромбоциты, вступившие во взаимодействие с клопидогрелем, остаются под его действием на протяжении всей своей жизни (примерно 7-10 дней), нормальная функция тромбоцитов восстанавливается со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов, которую вызывают другие, кроме АДФ, агонисты, также ингибируется путем блокирования амплификации активации тромбоцитов с помощью высвобождаемого АДФ.

Поскольку активный метаболит образуется с помощью ферментов системы цитохрома СYP450, а некоторые из них полиморфны или подавляются другими лекарственными средствами, не у всех пациентов происходит соответствующее угнетение тромбоцитов.

#### Фармакодинамические эффекты

Повторное применение клопидогреля в дозе 75 мг/сут в значительной степени подавляло АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов с первого дня применения; такой эффект постепенно увеличивался и выходил на постоянный уровень с достижением равновесного состояния на 3-7-й день. В равновесном состоянии средний уровень угнетения тромбоцитов, наблюдавшийся на фоне дозы 75 мг/сут, составлял от 40 до 60%. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходному уровню в течение 5 дней.

Ацетилсалициловая кислота ингибирует агрегацию тромбоцитов путем необратимого ингибирования простагландинов циклооксигеназы и, таким образом, ингибирует образование тромбоксана А<sub>2</sub>, который вызывает агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию. Этот эффект длится всю жизнь тромбоцитов.

#### Фармакокинетика.

##### Ацетилсалициловая кислота

##### Абсорбция

Ацетилсалициловая кислота после абсорбции путем гидролиза превращается в салициловую кислоту. Пиковый уровень салициловой кислоты в плазме крови

достигается в течение 1 ч после применения. Таким образом, уровень ацетилсалициловой кислоты в плазме крови находится за пределом определения через 1,5–3 часа после применения лекарственного средства.

### Распределение

Ацетилсалициловая кислота плохо связывается с белками плазмы крови, имеет низкий уровень распределения (10 л). Ее метаболит, салициловая кислота, быстро связывается с белками плазмы крови, но связывание зависит от концентрации (нелинейная). При низких концентрациях (< 100 мкг/мл) примерно 90% салициловой кислоты связывается с альбумином. Салициловая кислота легко проникает во все ткани и жидкости организма, включая центральную нервную систему, грудное молоко и ткани плода.

### Метаболизм и выведение

Ацетилсалициловая кислота быстро превращается путем гидролиза в салициловую кислоту, период полувыведения которой при дозах ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг составляет 0,3–0,4 часа. Салициловая кислота в основном конъюгирует в печени, где образуется салицилуриновая кислота, феноловый глюкуронид, ациловый глюкуронид и ряд вторичных метаболитов. Период плазменного полувыведения салициловой кислоты в составе лекарственного средства Клаваск составляет примерно 2 часа. Метаболизм салицилатов насыщен, общий клиренс организма снижается в случае высоких сывороточных концентраций из-за ограниченной способности печени образовывать как салицилуриновую кислоту, так и феноловый глюкуронид. При применении токсических доз (10–20 г) период полувыведения из плазмы крови может превышать 20 часов. В случае применения высоких доз ацетилсалициловой кислоты выведение салициловой кислоты подчиняется кинетике нулевого порядка (т.е. скорость выведения постоянной относительно концентрации в плазме крови), при этом фактический период полувыведения составляет 6 часов и более. Почечная экскреция неизмененного активного вещества зависит от pH мочи. Поскольку значение pH мочи превышает 6,5, почечный клиренс свободного салицилата увеличивается с 5 до 80%. После применения терапевтических доз примерно 10% наблюдается в моче в форме салициловой кислоты, 75% в форме салицилуриновой кислоты, 10% в форме фенолового и 5% в форме ацилового глюкуронида салициловой кислоты.

Учитывая фармакокинетические и метаболические характеристики обоих соединений, возникновение клинически значимого фармакокинетического взаимодействия маловероятно.

### Клопидогрель

## Всасывание

После однократного и повторного перорального применения дозы 75 мг/сут клопидогрель быстро абсорбируется. Средняя пиковая концентрация клопидогреля в неизменной форме в плазме крови (приблизительно 2,2–2,5 нг/мл после однократного перорального применения дозы 75 мг) достигается через 45 минут после применения. Абсорбция составляет не менее 50% согласно количеству метаболитов клопид

огреля, выделяемых с мочой.

## Распределение

In vitro клопидогрель и основной циркулирующий (неактивный) метаболит обратимо связываются с протеинами плазмы крови человека (98% и 94% соответственно). Связь является ненасыщенной in vitro в широком диапазоне концентраций.

## Метаболизм

Клопидогрель активно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo метаболизм клопидогреля происходит двумя основными метаболическими путями: первый – с помощью эстеразы с последующим гидролизом в неактивный метаболит, производный карбоксильной кислоты (85 % циркулирующих метаболитов), второй – с помощью различных цитохромов P450. Сначала в ходе метаболизма клопидогреля образуется промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогреля. В результате дальнейшего метаболизма промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля формируется активный метаболит, тиольная производная клопидогреля. In vitro этот метаболический путь прохождения опосредован изоферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит, выделенный in vitro, быстро и необратимо связывается с тромбоцитарными рецепторами, подавляя таким образом агрегацию тромбоцитов.

После однократного применения клопидогреля в погрузочной дозе 300 мг показатель S<sub>max</sub> активного метаболита в 2 раза выше, чем после применения препарата в поддерживающей дозе 75 мг в течение 4 дней. S<sub>max</sub> достигается через 30–60 минут после применения лекарственного средства.

## Вывод

В течение 120 часов после перорального применения человеком <sup>14</sup>C-меченого клопидогреля примерно 50% выделялось с мочой и примерно 46% - с калом. После однократного перорального применения дозы 75 мг период

полувыведения составлял около 6 часов. Период полувыведения основного циркулирующего метаболита составлял 8 часов после однократного или повторного применения.

#### Фармакогенетика

Клопидогрель активируют несколько полиморфных изоферментов CYP450. CYP2C19 участвует в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля. По данным количественного определения агрегации тромбоцитов *ex vivo*, фармакокинетические показатели и антитромботическое действие активного метаболита клопидогреля отличаются в соответствии с генотипом CYP2C19.

CYP2C19\*1 аллель соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 соответствуют пониженному метаболизму. На счет аллелей CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 относят 85% аллелей пониженной функции у жителей Кавказа и 99% у уроженцев Азии. К другим аллелям, связанным с пониженным метаболизмом, относятся CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 и \*8, но в общей популяции они встречаются менее часто.

Пациент с пониженным метаболизмом имеет две функциональные аллели, как определено выше. Согласно опубликованным данным, генотипы с медленным метаболизмом CYP2C19 встречаются примерно у 2% представителей европеоидной расы, 4% – негроидной расы и 14% китайцев. На данный момент есть тесты для определения генотипа CYP2C19 пациента.

#### Особые группы пациентов

Сведения о фармакокинетических параметрах активного метаболита клопидогреля в этих группах пациентов отсутствуют.

#### Почечная недостаточность

После повторного применения клопидогреля в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелым почечным заболеванием (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) угнетение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было меньше (25%), чем у здоровых добровольцев, однако удлинение времени аналогичным со временем кровотечения, что наблюдалось у здоровых добровольцев, принимавших 75 мг клопидогреля в сутки. К тому же клиническая переносимость была удовлетворительной у всех пациентов.

#### Печеночная недостаточность

После повторного применения клопидогреля в дозе 75 мг/сут в течение 10 дней пациентами с тяжелой печеночной недостаточностью подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было аналогичным тем, что наблюдалось у здоровых добровольцев. Среднее увеличение времени кровотечения в двух группах также было аналогичным.

### Расовая принадлежность

Преобладание аллелей CYP2C19, приводящих к умеренному или выраженному снижению CYP2C19-опосредованного метаболизма, зависит от расовой/этнической принадлежности (см. раздел «Фармакогенетика»). В литературе есть ограниченные данные о пациентах азиатского происхождения, которые дают возможность оценить клиническое значение определения генотипа CYP2C19 для клинических последствий лечения.

### Показания

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых, уже принимающих клопидогрель и ацетилсалициловую кислоту.

КЛОВАСК – комбинированное лекарственное средство фиксированных доз для продолжения терапии в случае:

острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без патологического зубца Q на ЭКГ), в том числе у пациентов, которым было проведено стентирование во время чрескожного коронарного вмешательства;

острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, получающих медикаментозное лечение, и при возможности проведения тромболизиса.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому вспомогательному веществу лекарственного средства;

тяжелая печеночная недостаточность;

острое патологическое кровотечение, такое как кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;

повышенная чувствительность к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС), бронхиальная астма, ринит, назальные полипы. Мастоцитоз, когда применение ацетилсалициловой кислоты может вызвать тяжелые реакции гиперчувствительности (включая циркуляторный шок с приливами крови, артериальную гипотензию, тахикардию и рвоту);

тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин);

острые пептические язвы;  
геморрагический диатез;  
сердечная недостаточность тяжелой степени;  
одновременное применение ацетилсалициловой кислоты и метотрексата в дозах 15 мг/неделю и более (в связи с повышением гематологической токсичности метотрексата происходит снижение почечного клиренса метотрексата противовоспалительными агентами и вытеснение салицилатами метотрексата из связи);

III триместр беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Лекарственные средства, связанные с риском кровотечений

Существует повышенный риск кровотечения из-за потенциального аддитивного синергизма. Следует с осторожностью назначать лекарственные средства, одновременное применение которых связано с риском кровотечения (см. раздел «Особенности применения»).

Пероральные антикоагулянты

Не рекомендуется одновременное применение КЛОВАСК с пероральными антикоагулянтами, поскольку это может усилить интенсивность кровотечения (см. раздел «Особенности применения»). Хотя назначение клопидогреля в дозе 75 мг/сут у пациентов, получавших долгосрочную терапию варфарином, не изменяло фармакокинетику S-варфарина или международное нормализованное отношение (МНО), одновременное применение клопидогреля и варфарина увеличивает риск возникновения кровотечений из-за независимости.

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa

Лекарственное средство КЛОВАСК следует применять с осторожностью пациентам, одновременно принимающим ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (см. раздел «Особенности применения»).

Гепарин

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, клопидогрель не требовал изменения дозы гепарина и не изменял влияние гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не влияет на угнетающее действие клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Между лекарственным средством Кловаска и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, что может повышать риск развития

кровотечений. Следовательно, одновременное применение требует осторожности (см. раздел «Особенности применения»).

### Тромболитики

Безопасность сопутствующего применения клопидогреля, фибриноспецифических или фибринонеспецифических тромболитических средств и гепаринов изучалась у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична наблюдавшейся в случае одновременного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой (см. раздел «Побочные реакции»). Безопасность одновременного применения комбинации ацетилсалициловой кислоты/клопидогреля и других тромболитических средств официально не установлена, такая комбинация требует осторожности (см. раздел «Побочные реакции»).

### НПВС

Во время клинического исследования, проводившегося с участием здоровых добровольцев, одновременное применение клопидогреля и напроксена увеличивало скрытые потери крови через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Следовательно, одновременное применение с НПВС, в том числе с ингибиторами ЦОГ-2, не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»). При одновременном применении высоких доз салицилатов с НПВС (из-за взаимоусиливающего эффекта) повышается риск возникновения язв и желудочно-кишечных кровотечений.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что ибупрофен может ингибировать действие низких доз ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов, когда они применяются одновременно. В одном исследовании, когда разовую дозу ибупрофена 400 мг применяли в течение 8 ч до или в течение 30 минут после применения дозы ацетилсалициловой кислоты с быстрым высвобождением (81 мг), наблюдалось снижение влияния ацетилсалициловой кислоты на образование тромбоксана или агрегацию тром. Однако ограничение этих данных, а также статистическая недостоверность по экстраполяции данных, полученных *ex vivo*, на клинические случаи свидетельствуют о том, что нельзя сделать однозначных выводов относительно регулярного применения ибупрофена; в случае ситуативного применения ибупрофена возникновение клинически значимого эффекта маловероятно.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОС)



СИЗВС влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск возникновения кровотечений, поэтому применять СИЗС одновременно с клопидогрелем следует с осторожностью.

### Метамизол

При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой метамизол может снижать влияние ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов. В связи с этим такую комбинацию следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим низкие дозы ацетилсалициловой кислоты с целью достижения кардиопротективного эффекта.

Другие лекарственные средства, применяемые вместе с клопидогрелем

### Индукторы CYP2C19

Поскольку метаболизм клопидогреля в активный метаболит происходит частично с помощью CYP2C19, применение лекарственных средств, подавляющих активность этого фермента, вероятно приводит к снижению уровня активного метаболита клопидогреля. Клиническая значимость такого взаимодействия не определена.

Рифампицин – мощный индуктор CYP2C19, что приводит как к повышению уровня активного метаболита клопидогреля, так и к угнетению тромбоцитов, что, в частности, может усилить риск кровотечения. В качестве мощной меры рекомендуется избегать совместного применения мощных индукторов CYP2C19 (см. раздел «Особенности применения»).

### Ингибиторы CYP2C19

Поскольку метаболизм клопидогреля в активный метаболит происходит частично с помощью CYP2C19, применение лекарственных средств, ингибирующих активность этого фермента, вероятно приводит к уменьшению уровня активного метаболита клопидогреля. Клиническая значимость такого взаимодействия не определена. Следует избегать одновременного применения лекарственных средств, сильно или умеренно подавляющих активность CYP2C19 (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»).

К лекарственным средствам, относящимся к сильным или умеренным ингибиторам CYP2C19, относятся омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин, эфавиренц.

### Ингибиторы протонной помпы

Применение омепразола 80 мг 1 раз в сутки, который назначался либо в то же время, что и клопидогрель, либо с интервалом в 12 часов между применением этих двух препаратов, уменьшало экспозицию активного метаболита на 45% (после применения нагрузочной дозы) и на 40%. (на фоне применения поддерживающей дозы). Это снижение экспозиции сопровождалось уменьшением ингибирования агрегации тромбоцитов на 39% (после применения погрузочной дозы) и на 21% (на фоне применения поддерживающей дозы). Ожидается, что эзомепразол будет вступать с клопидогрелем в подобное взаимодействие.

В обсервационных и клинических исследованиях получены противоречивые данные по клинической значимости этого фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия для риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий. В качестве меры предосторожности одновременное применение омепразола или эзомепразола рекомендуется избегать (см. раздел «Особенности применения»).

При применении пантопразола или лансопразола наблюдалось менее выраженное уменьшение экспозиции метаболита клопидогреля.

На фоне одновременного лечения пантопразолом 80 мг 1 раз в сутки плазменные концентрации активного метаболита уменьшались на 20% (после применения нагрузочной дозы) и на 14% (на фоне применения поддерживающей дозы). Это сопровождалось снижением ингибирования агрегации тромбоцитов на 15% и 11% соответственно. Эти результаты указывают на то, что клопидогрель можно применять вместе с пантопразолом.

Отсутствуют доказательные данные в пользу того, что другие лекарственные средства, снижающие кислотность желудочного сока, например, блокаторы гистаминовых рецепторов H<sub>2</sub> (кроме циметидина, являющегося ингибитором CYP2C19) или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля.

#### Бустерная антиретровирусная терапия

У пациентов с ВИЧ, получающих бустерную антиретровирусную терапию (АРТ), существует высокий риск сосудистых событий.

Существенно сниженное ингибирование тромбоцитов наблюдалось у пациентов с ВИЧ, получавших АРТ, усиленное ритонавиром или кобицистатом. Хотя клиническая значимость этих данных является неопределенной, получены спонтанные сообщения о ВИЧ-инфицированных пациентах, получавших АРТ, усиленную ритонавиром, и которые перенесли повторные окклюзионные

явления после деструкции или тромботические события на фоне схемы лечения ударными дозами клопидогреля. При одновременном применении клопидогреля и ритонавира может быть снижено среднее ингибирование тромбоцитов.

Таким образом, следует отказываться от одновременного применения клопидогреля с бустерной АРТ.

#### Другие лекарственные средства

Не наблюдалось клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении клопидогреля и ателолола, нифедипина или ателолола и нифедипина. Более того, одновременное применение фенобарбитала или эстрогена не оказывает существенного влияния на фармакодинамическую активность клопидогреля.

Фармакокинетические показатели дигоксина или теофиллина не изменялись при их одновременном применении с клопидогрелем. Антацидные средства не уменьшали абсорбцию клопидогреля.

Данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогреля может ингибировать активность цитохрома P4502C9. Это может привести к повышению в плазме крови концентрации некоторых лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВС, которые метаболизируются с помощью цитохрома P4502C9. Данные исследования CAPRIE свидетельствуют о том, что одновременное применение фенитоина и толбутамида с клопидогрелем является безопасным.

#### Лекарственные средства, субстратом которых является CYP2C8

В ходе исследования на здоровых добровольцах назначение клопидогреля привело к повышению высвобождения репаглинида. Исследования *in vitro* показали повышение экспозиции репаглинида за счет ингибирования CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогреля. Из-за риска увеличения концентраций в плазме крови следует с осторожностью назначать одновременно клопидогрель и лекарственные средства, которые в первую очередь выводятся за счет метаболизма CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел) (см. раздел «Особенности применения»).

#### Розувастатин

Было показано, что клопидогрель увеличивает экспозицию розувастатина у пациентов в 1,4 раза (AUC) без влияния на C<sub>max</sub> после повторного приема клопидогреля в дозе 75 мг.

Другие лекарственные средства, применяемые одновременно с ацетилсалициловой кислотой

Урикозурические средства (бензопромарон, пробенецид, сульфинпиразон) следует применять с осторожностью, поскольку ацетилсалициловая кислота может снижать эффективность урикозурических средств путем конкурентного выведения мочевой кислоты.

Метотр

эксат

Из-за наличия в составе лекарственного средства Клаваск ацетилсалициловой кислоты одновременное применение метотрексата в дозах свыше 20 мг/неделю требует осторожности в связи с возможностью ингибирования почечного клиренса метотрексата, что может привести к миелотоксичности.

Тенофовир

Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и НПВС может увеличить риск возникновения почечной недостаточности.

Вальпроевая кислота

Одновременное применение салицилатов и вальпроевой кислоты может привести к снижению связывания последней с белками и ингибированию метаболизма, что приводит к повышению уровней общей и свободной вальпроевой кислоты в сыворотке крови. При одновременном применении с вальпроевой кислотой ацетилсалициловая кислота вытесняет ее из связи с протеинами плазмы, повышая токсичность последней.

Вакцина против ветряной оспы

Не рекомендуется назначать пациентам салицилаты в течение шести недель после вакцинации против ветряной оспы. Случаи синдрома Рея возникали после назначения салицилатов во время заболевания ветряной оспой.

Ацетазоламид

Рекомендуется с осторожностью применять салицилаты одновременно с ацетазоламидом в связи с повышенным риском метаболического ацидоза.

При одновременном применении высоких доз ацетилсалициловой кислоты и антидиабетических препаратов из группы производных сульфонилмочевины усиливается гипогликемический эффект последних за счет вытеснения

сульфонилмочевины, связанной с протеинами плазмы, ацетилсалициловой кислотой.

При одновременном применении ацетилсалициловой кислоты с дигоксином концентрация последнего в плазме крови повышается вследствие снижения почечной экскреции.

Системные глюкокортикоиды (включая гидрокортизон, применяемый для заместительной терапии при болезни Аддисона) снижают уровень салицилатов в крови и повышают риск передозировки.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в комбинации с высокими дозами ацетилсалициловой кислоты вызывают снижение клубочковой фильтрации вследствие ингибирования вазодилататорного эффекта простагландинов и снижения антигипертензивного эффекта.

### Никорандил

У пациентов, одновременно применяющих никорандил и НПВС, в частности ацетилсалициловую кислоту и лизина ацетилсалицилата, существует повышенный риск возникновения тяжелых осложнений, таких как желудочно-кишечные язвы, перфорация и кровотечения желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Особенности применения»).

### Другие виды взаимодействий с ацетилсалициловой кислотой

Сообщалось также о случаях взаимодействия с такими лекарственными средствами, применяемыми одновременно с ацетилсалициловой кислотой в более высоких (противовоспалительных) дозах: ингибиторы АПФ, ацетазоламид, противосудорожные средства (фенитоин и вальпроевая кислота), бета-блокаторы и диу.

### Алкоголь

Алкоголь способствует повреждению слизистой ЖКТ и пролонгирует время кровотечения вследствие синергизма ацетилсалициловой кислоты и алкоголя. Пациентам следует сообщить о риске повреждения оболочки ЖКТ и кровотечения при одновременном применении лекарственного средства с алкоголем, особенно если употребление алкоголя является хроническим или значительным (см. раздел «Особенности применения»).

Диуретические средства в сочетании с высокими дозами ацетилсалициловой кислоты снижают клубочковую фильтрацию благодаря снижению синтеза простагландинов в почках.

Другие виды взаимодействия с клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой

Более 30000 пациентов принимали участие в клинических испытаниях комбинации клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой в поддерживающих дозах, не превышавших 325 мг, и получали различные сопутствующие лекарственные средства, в том числе диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы. нарни вазодилаторы, противодиабетические препараты (включая инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, без признаков клинически значимого неблагоприятного взаимодействия.

Кроме информации о взаимодействии с отдельными лекарственными средствами, приведенной выше, данных о взаимодействии комбинации ацетилсалициловая кислота/клопидогрель с некоторыми широко применяемыми лекарственными средствами, назначаемыми пациентам с атеротромботической болезнью, нет, поскольку исследования не проводились.

Как и с другими пероральными ингибиторами P2Y12, совместное введение агонистов опиоидов может задерживать и уменьшать абсорбцию клопидогреля, вероятно, из-за замедленного стула желудка. Клиническая значимость неизвестна. Следует рассмотреть целесообразность применения парентерального анти тромботического средства пациентам с острым коронарным синдромом, нуждающимся в одновременном ведении морфина или других агонистов опиоидов.

## **Особенности по применению**

### Кровотечения и гематологические расстройства

В связи с риском развития кровотечения и гематологических побочных реакций при появлении в ходе лечения клинических симптомов, ассоциирующихся с возникновением кровотечения, следует срочно провести клинический анализ крови и/или провести контроль других соответствующих показателей (см. раздел «Побочные реакции»). Поскольку лекарственное средство КЛОВАСК является анти тромботическим препаратом, в состав которого входят два действующих вещества, его следует применять с осторожностью пациентам с повышенным риском развития кровотечения, связанным с травмами, хирургическим вмешательством или другими патологическими состояниями, а также в случае применения в комбинированной. терапии с другими НПВС, в том числе с ингибиторами ЦОГ-2, гепарином, ингибиторами гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, СИОЗС, мощными индукторами CYP2C19, тромболитиками или другими лекарственными средствами, которые повышают риск развития кровотечения. с

другими лекарственными средствами и другими видами взаимодействий»). Необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациентов с целью выявления любых признаков кровотечения, в том числе скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур или хирургического вмешательства. Не рекомендуется одновременное применение КЛОВАСК с пероральными антикоагулянтами, поскольку это может усилить интенсивность кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перед любой запланированной операцией, а также перед началом применения любого нового лекарственного средства пациенты должны сообщать врачам, в том числе стоматологам, о приеме лекарственного средства КЛОВАСК. В случае предусмотренной плановой операции следует пересмотреть необходимость применения двойной антитромбоцитарной терапии в пользу применения одного антитромботического лекарственного средства. В случае временного прекращения антитромбоцитарной терапии лекарственное средство КЛОВАСК необходимо отменить за 7 дней до хирургического вмешательства.

Лекарственное средство Клаваска увеличивает время кровотечения; его следует применять с осторожностью пациентам, имеющим поражения, повышающие склонность к развитию кровотечений (в том числе желудочно-кишечных и внутриглазных).

Пациентов также следует предупредить о возможном увеличении времени, необходимого для остановки кровотечения, в случае применения лекарственного средства КЛОВАСК, а также о необходимости сообщать своему врачу о возникновении у них любого необычного кровотечения (по локализации или продолжительности).

### Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Очень редко отмечались случаи развития ТТП на фоне применения клопидогреля, иногда даже после непродолжительного применения. Это характеризовалось тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологической симптоматикой, нарушениями функции почек или лихорадкой. ТТП может представлять угрозу жизни и требует проведения неотложных лечебных мероприятий, включая плазмаферез.

### Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после применения клопидогреля. В случае подтвержденного изолированного увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ),

сопровождающегося или не сопровождающегося кровотечением, вопрос о диагностировании приобретенной гемофилии должен быть рассмотрен. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать лечение; применение клопидогреля таким пациентам следует прекратить.

Недавно перенесены транзиторная ишемическая атака или инсульт.

Было засвидетельствовано, что применение клопидогреля в комбинации с ацетилсалициловой кислотой у пациентов, недавно перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт и имеющих высокий риск развития повторных ишемических событий, усиливает выраженное кровотечение. Таким образом, следует соблюдать осторожность при дополнительном применении такой комбинации, кроме случаев, для которых доказано наличие благоприятного эффекта ее применения.

## Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

### Фармакогенетика

У пациентов с медленным метаболизмом CYP2C19 при применении клопидогреля в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита и оказывает меньшее влияние на функцию тромбоцитов. Есть тесты для определения генотипа CYP2C19 пациента.

Поскольку метаболизм клопидогреля в активный метаболит происходит частично с помощью CYP2C19, применение лекарственных средств, подавляющих активность этого фермента, вероятно приводит к снижению уровня активного метаболита клопидогреля. Клиническая значимость такого взаимодействия не определена. Следует избегать одновременного применения лекарственных средств, подавляющих активность CYP2C19 (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Достоверно, что использование лекарственных средств, индуцирующих активность CYP2C19, приведет к повышению уровня активного метаболита клопидогреля и может усилить риск кровотечения. Как меру пресечения рекомендуется избегать общего применения мощных индукторов CYP2C19 (см. раздел «Побочные реакции»).

### Субстраты CYP2C8

Необходимо с осторожностью назначать клопидогрель одновременно с лекарственными средствами, субстратом которых является CYP2C8 (см. раздел



«Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

### Перекрестная реактивность среди тиенопиридинов

Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе гиперчувствительности к другим тиенопиридинам (таким как тиклопидин, прасугрель), так как поступали сообщения о перекрестной реактивности между тиенопиридином (см. раздел «Побочные реакции»). Применение тиенопиридинов может привести к возникновению легких до тяжелых аллергических реакций, таких как сыпь, отек Квинке или гематологических реакций (тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции и/или гематологические реакции на один тиенопиридин, могут иметь повышенный риск развития той же или иной реакции на другой тиенопиридин. Мониторинг по поводу перекрестной реактивности рекомендуется.

Ацетилсалициловую кислоту следует применять с осторожностью:

пациентам, имеющим в анамнезе бронхиальную астму или аллергические реакции, поскольку они могут повышать риск реакций повышенной чувствительности;

пациентам с подагрой, поскольку ацетилсалициловая кислота даже в низких дозах может повышать концентрацию мочевой кислоты;

детям (до 18 лет), поскольку возможна взаимозависимость между применением ацетилсалициловой кислоты и развитием синдрома Рея. Синдром Рея – это очень редкое заболевание, которое может представлять угрозу жизни;

пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD) из-за риска возникновения гемолиза (см. раздел «Побочные реакции»); в таких случаях это лекарственное средство следует применять под тщательным наблюдением врача;

пациентам, злоупотребляющим алкоголем. Алкоголь может увеличивать риск поражения ЖКТ при употреблении ацетилсалициловой кислоты. Пациентов следует проконсультировать относительно риска поражения ЖКТ и возникновения кровотечения при употреблении алкоголя на фоне применения клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты, особенно если употребление алкоголя является хроническим или тяжелым (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

### Заболевание ЖКТ

С осторожностью следует применять лекарственное средство КЛОВАСК пациентам, имеющим в анамнезе пептическую язву или гастродуоденальное кровотечение или другие симптомы расстройства верхнего отдела ЖКТ, поскольку они могут быть следствием язвы желудка, что может привести к

желудочному кровотечению. Возможно возникновение нежелательных эффектов со стороны ЖКТ, в том числе боли в желудке, изжоге, тошноте, рвоте и желудочно-кишечном кровотечении. Хотя другие симптомы расстройства верхнего отдела ЖКТ, такие как диспепсия, распространены и могут возникать в любое время в течение лечения, врачи должны быть внимательными по признакам развития язвы и кровотечения, даже при отсутствии предыдущих симптомов со стороны ЖКТ. Пациентов следует проинформировать о симптомах нежелательных эффектов со стороны ЖКТ и мерах, которые необходимо принять при их появлении.

У пациентов, одновременно принимающих никорандил и НПВС, в частности ацетилсалициловую кислоту и лизина ацетилсалицилата (ЛАС), существует повышенный риск возникновения тяжелых осложнений, таких как язвенная болезнь, перфорация и кровотечения ЖКТ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия »).

#### Вспомогательные вещества

Это лекарственное средство также содержит гидрогенизированное касторовое масло, которое может причинять расстройство желудка и диарею.

#### Особые меры предосторожности при утилизации

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Применение в период беременности или кормления грудью.

#### Беременность

Данные по клиническому применению комбинации ацетилсалициловой кислоты/клопидогреля во время беременности отсутствуют. Лекарственное средство КЛОВАСК не следует применять в течение I и II триместров беременности, кроме случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения комбинацией ацетилсалициловой кислоты/клопидогреля.

Из-за наличия в составе лекарственного средства КЛОВАСК ацетилсалициловой кислоты его применение в течение III триместра беременности противопоказано.

#### Клопидогрель

Поскольку клинические данные по применению клопидогреля во время беременности пока отсутствуют, как мера пресечения желателно не применять клопидогрель во время беременности.

В ходе исследований на животных не было выявлено никакого прямого или косвенного вредного влияния препарата на течение беременности, развитие эмбриона и плода, роды или постнатальное развитие.

Ацетилсалициловая кислота

Низкие дозы (до 100 мг/сут)

Данные клинических исследований подтверждают, что дозы до 100 мг/сутки для ограниченного применения в акушерстве, которое требует специализированного контроля, являются безопасными.

Дозы 100–500 мг/сут.

Клинический опыт применения доз, превышающих 100 мг/сут и достигающих 500 мг/сут, недостаточен. Следовательно, рекомендации по дозам, равные и превышающие 500 мг/сут, также касаются и этого диапазона доз.

Дозы, что

равны и превышают 500 мг/сут.

Угнетение синтеза простагландинов может оказать неблагоприятное влияние на беременность и/или развитие эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша, возникновении порока сердца и врожденной щели желудка после применения ингибитора синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск возникновения порока сердца увеличивался с менее чем 1% до примерно 1,5%. Считается, что риск возрастал вместе с дозой и длительностью применения. У животных введение ингибитора синтеза простагландинов приводило к репродуктивной токсичности. При отсутствии необходимости ацетилсалициловую кислоту не следует назначать вплоть до 24-й недели аменореи (5-й месяц беременности). Если ацетилсалициловая кислота применяется женщиной, которая пытается забеременеть, или до 24-й недели аменореи (5-й месяц беременности), следует назначать как можно более низкую дозу в течение более короткого периода.

Начиная с 6-го месяца беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут вызывать у плода:

- легочную и сердечную токсичность (с преждевременным закрытием артериальных протоков и легочной гипертензией);
- нарушение функции почек, что может прогрессировать в почечную недостаточность с олигогидрамнионом;

у женщины и плода в конце беременности:

возможное увеличение времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может возникнуть даже при очень низких дозах;  
угнетение сокращений матки, которое приводит к поздним или длительным родам.

**Кормление грудью**

Неизвестно, проникает ли клопидогрель в грудное молоко.

Установлено, что ацетилсалициловая кислота проникает в грудное молоко в ограниченном количестве. При применении лекарственного средства Клаваск следует прекратить кормление грудью.

**Фертильность**

Данные о воздействии комбинации ацетилсалициловая кислота/клопидогрель на фертильность отсутствуют.

Исследования на животных показали, что клопидогрель не изменяет фертильности.

Неизвестно, изменяет ли фертильность ацетилсалициловая кислота.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Лекарственное средство КЛОВАСК не влияет или оказывает незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

## **Способ применения и дозы**

**Способ применения**

Лекарственное средство предназначено для перорального применения. Можно применять независимо от еды.

**Дозировка**

**Взрослые и пациенты пожилого возраста**

Лекарственное средство КЛОВАСК, комбинированный препарат фиксированных доз, применяют после того, как начато лечение клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой в виде отдельных препаратов. Лекарственное

средство назначают 1 раз в сутки.

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

Оптимальная продолжительность лечения официально не установлена. Данные клинических исследований свидетельствуют в пользу применения препарата до 12 месяцев, максимальный положительный эффект наблюдался через 3 месяца (см. раздел «Фармакологические свойства»). В случае прекращения применения лекарственного средства пациентам КЛОВАСК может быть полезно продолжение лечения с применением одного антитромботического лекарственного средства.

Пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Лечение следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать не менее 4 недель. Преимущества применения комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля в течение более 4 недель при наличии такого состояния не изучались (см. раздел «Фармакологические свойства»). В случае прекращения применения лекарственного средства пациентам КЛОВАСК может быть полезно продолжение лечения с применением одного антитромботического лекарственного средства.

При пропуске дозы:

если с момента, когда необходимо было принимать очередную дозу, прошло менее 12 часов, пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а следующую дозу уже принимать в обычное время;

если прошло больше 12 часов, пациент должен принять следующую дозу в обычное запланированное время, не удваивая дозу.

Фармакогенетика

Сниженный CYP2C19-опосредованный метаболизм приводит к уменьшению эффекта действия клопидогреля. Оптимальный режим дозирования для пациентов с пониженным метаболизмом не определен (см. раздел «Фармакокинетика»).

Почечная недостаточность

Лекарство КЛОВАСК противопоказано применять пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»). Терапевтический опыт применения комбинации ацетилсалициловой кислоты/клопидогреля пациентам с легким или умеренным нарушением функции почек ограничен (см.

раздел «Особенности применения»). Следовательно, таким пациентам препарат КЛОВАСК следует назначать с осторожностью.

#### Печеночная недостаточность

Лекарство КЛОВАСК противопоказано применять пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

Терапевтический опыт применения пациентам с заболеваниями печени умеренной тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Следовательно, таким пациентам препарат КЛОВАСК следует назначать с осторожностью.

#### Дети.

Безопасность и эффективность применения комбинации ацетилсалициловая кислота/клопидогрель детям (до 18 лет) не установлены. Не рекомендуется назначать лекарственное средство этой группе пациентов.

### **Передозировка**

#### Ацетилсалициловая кислота

Об умеренной интоксикации свидетельствуют следующие симптомы: головокружение, головная боль, звон в ушах, спутанность сознания и симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и боль в области желудка).

При тяжелой интоксикации возникает серьезное нарушение кислотно-щелочного баланса. Первичная гипервентиляция приводит к респираторному алкалозу. Со временем в результате угнетения дыхательного центра возникает респираторный ацидоз. Также из-за присутствия салицилатов возникает метаболический ацидоз. Учитывая, что младенцы и дети младшего возраста часто попадают к врачам на последней стадии интоксикации, они обычно уже достигают состояния ацидоза.

Также могут появиться следующие симптомы: гипертермия и потливость, что приводит к обезвоживанию, беспокойному состоянию, судороги, галлюцинации и гипогликемии. Угнетение нервной системы может привести к коме, сердечно-сосудистому коллапсу и остановке дыхания. Летальная доза ацетилсалициловой кислоты – 25–30 г. Концентрация салицилатов в плазме крови выше 300 мг/л (1,67 ммоль/л) свидетельствует об интоксикации.

Передозировка комбинированным лекарственным средством с фиксированными дозами ацетилсалициловой кислоты/клопидогреля может быть связана с усилением кровотечения и последующими геморрагическими осложнениями из-за фармакологической активности клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты.

При остром и хроническом передозировке ацетилсалициловой кислоты может развиваться некардиогенный отек легких (см. раздел «Побочные реакции»).

При применении внутритоксической дозы необходима госпитализация. При умеренной интоксикации необходимо вызвать рвоту; если это не удалось сделать, показано промывание желудка. Затем назначают активированный уголь (адсорбент) и сульфат натрия (слабительное средство). Показано подщелачивание мочи (250 ммоль бикарбоната натрия в течение 3 часов) с контролем pH мочи. При тяжелой интоксикации следует применять гемодиализ. Остальные признаки интоксикации лечат симптоматически.

### Клопидогрель

Передозировка вследствие применения клопидогреля может привести к увеличению времени кровотечения и осложнениям кровотечений. При возникновении кровотечения следует назначить соответствующую терапию.

Антидот для фармакологической активности клопидогреля не обнаружен. Если необходима быстрая коррекция времени увеличившегося кровотечения, переливание тромбоцитарной массы может быть эффективным.

## **Побочные эффекты**

### Краткое описание профиля безопасности

Оценка профиля безопасности клопидогреля была проведена у более чем 42000 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, в том числе более 30000 пациентов, получавших лечение клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой одновременно, и более 9000 пациентов, получавших лечение в течение 1 года или более. Клинически значимые побочные реакции, наблюдавшиеся в 4 обширных исследованиях: исследование CAPRIE (в исследовании сравнивали лечение клопидогрелем в монотерапии с ацетилсалициловой кислотой) и исследования CURE, CLARITY и COMMIT (исследования, в которых сравнивали комбинированную терапию ацетилсалициловой кислотой) приведены ниже. В целом клопидогрель в дозировке 75 мг/сут был похож на ацетилсалициловую кислоту в дозировке 325 мг/сут в исследовании CAPRIE независимо от возраста, пола и расы. В дополнение к опыту, накопленному в клинических исследованиях, имели место спонтанные

сообщения о побочных реакциях.

Кровотечение является наиболее распространенной побочной реакцией, о которой сообщалось как во время исследований, так и в постмаркетинговом периоде, в основном в течение первого месяца лечения.

Во время исследования CAPRIE у пациентов, получавших либо клопидогрель, либо ацетилсалициловую кислоту, общая частота кровотечений составила 9,3%. Частота тяжелых случаев была одинаковой при применении как клопидогреля, так и ацетилсалициловой кислоты.

В исследовании CURE не было выявлено чрезмерного количества обширных кровотечений при назначении комбинации ацетилсалициловой кислоты/клопидогреля в течение 7 дней после коронарного шунтирования у пациентов, прекративших терапию более чем за 5 дней до операции. У пациентов, продолживших терапию в течение 5 дней после шунтирования, частота событий составила 9,6% при терапии комбинацией ацетилсалициловой кислоты/клопидогреля и 6,3% для комбинации плацебо/ацетилсалициловой кислоты.

В исследовании CLARITY наблюдалось общее увеличение количества кровотечений в группе клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты по сравнению с группой, которая принимала ацетилсалициловую кислоту в качестве монотерапии. Частота массивных кровотечений была одинаковой в обеих группах. Эти данные однородны для подгрупп пациентов, характеристики которых были определены на этапе включения в исследование, и для типа фибринолитической или гепариновой терапии.

В исследовании COMMIT, общая частота крупных нецеребральных кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой в обеих группах.

Ниже приведены данные по побочным реакциям, возникающим при монотерапии клопидогрелем, монотерапии ацетилсалициловой кислотой или при применении комбинации ацетилсалициловой кислоты/клопидогреля во время клинических исследований или сообщения о которых поступали спонтанно.

Нежелательные реакции классифицированы по словарю стандартизированной медицинской терминологии MedDRA по системам организма со следующей частотой возникновения: часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющейся информации). В рамках каждого класса систем органов побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности.



Со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко – нейтропения, в том числе тяжелая нейтропения; очень редко – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. раздел «Особенности применения»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия; частота неизвестна – нарушение костно-мозгового кроветворения\*, бицитопения\*, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы\* (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна – синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда) в контексте реакции гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте\* или клопидогрелю\*\*.

Со стороны иммунной системы: очень редко – сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции, перекрестная гиперчувствительность среди тиенопиридинов (таких как тиклопидин, прасугрель) (см. раздел «Особенности применения»)\*\*; частота неизвестна – анафилактический шок\*, усиление аллергических симптомов пищевой аллергии\*, инсулиновый аутоиммунный синдром, что может привести к тяжелой гипогликемии, особенно у пациентов с подтипом антигена лейкоцитов человека DRA4 (чаще у японцев)\*\*.

Со стороны метаболизма и обмена веществ: частота неизвестна – гипогликемия\*, подагра\* (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны психики: очень редко – галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: нечасто – внутричерепные кровотечения (по сообщениям, некоторые случаи были летальными), головная боль, парестезия, головокружение; очень редко – нарушение вкусовых ощущений, агевзия.

Со стороны органов зрения: нечасто – глазные кровоизлияния (конъюнктивальные, очковые, ретинальные).

Со стороны органов слуха: редко – вертиго, частота неизвестна – потеря слуху\*, звон в ушах\*.

Со стороны сосудов: часто – гематомы, очень редко – серьезные кровоизлияния, кровотечения из операционной раны, васкулит; очень редко – гипотензия; частота неизвестна – пурпура Шенлейна-Геноха\*.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: часто носовое кровотечение; очень редко – кровотечения из дыхательного тракта (кровохарканье, легочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония; частота неизвестна – некардиогенный отек легких при длительном применении препарата и в рамках гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте\*.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечные кровотечения, диарея, боли в животе, диспепсия; нечасто – язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, вздутие живота; редко – ретроперитонеальные кровотечения; очень редко – желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (в том числе язвенный или лимфоцитарный), стоматит; частота неизвестна – розлады з боку верхніх відділів ШКТ (езофагіт, виразка стравоходу, перфорація, ерозивний гастрит, ерозивний дуоденіт, гастродуоденальна виразка/перфорація)\*, розлады з боку нижніх відділів ШКТ (виразка тонкого кишківника (тонкої кишки та клубової кишки) і товстого кишківника (ободочної кишки и прямой кишки), колит и перфорация кишечника)\*, симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ\*, такие как боль в желудке (см. раздел «Особенности применения»), связанные с применением ацетилсалициловой кислоты желудочно-кишечные реакции могут сопровождаться (или нет) кровотечением и могут возникать на фоне применения любой дозы ацетилсалициловой кислоты и у пациентов с наличием или отсутствием предупредительной симптоматики или серьезных желудочно-кишечных событий в анамнезе\*, острый панкреатит в рамках реакции гиперчувствительности на ацетилсалицил.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко – острая печеночная недостаточность, гепатит, отклонение от нормы со стороны показателей функции печени; частота неизвестна – поражение печени, преимущественно гепатоцеллюлярное, повышение уровней печеночных ферментов, хронический гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – появление кровоподтеков, нечасто – сыпь, зуд, кровоизлияния в кожу (пурпура); очень редко – буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, медикаментозный синдром гиперчувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией лиативная сыпь, крапив экзема, красный плоский лишай; частота неизвестна – фиксированная эритема\*.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: редко – гематурия; очень редко – гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови; частота неизвестна – почечная недостаточность\*, ОПН (особенно у пациентов с почечной недостаточностью, сердечной декомпенсацией, нефротическим синдромом или одновременным применением диуретиков)\*.

Общие нарушения и нарушения в месте введения: часто кровотечение в месте прокалывания; очень редко – лихорадка; частота неизвестна – отеки\*.

Лабораторные показатели: редко – увеличение времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов, снижение количества тромбоцитов.

Со стороны репродуктивной системы: редко – гинекомастия.

\* «Частота неизвестна» соответствует информации, приведенной в опубликованных данных по АСУ.

\*\* Информация о клопидогреле с частотой «частота неизвестна».

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать обо всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности лекарственного средства через Автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Сообщить о нежелательном явлении при применении лекарственного средства можно по телефону +38(050) 309-83-54 (круглосуточно).

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 7 капсул в блистере, по 4 блистера в пачке из картона.

Или по 7 капсул в блистере, по 8 блистеров в пачке из картона.

Или по 28 капсул в банке, по 1 банке в пачке из картона.

**Категория отпуска**

За рецептом.

**Производитель**

ООО НПФ «МИКРОХИМ» (производственный участок)

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Украина, 93400, Луганская обл., г. Северодонецк, ул. Промышленная, дом. 24-в