

## **Состав**

*действующие вещества:* клопидогрел, ацетилсалициловая кислота;

1 таблетка содержит клопидогреля гидросульфата в виде основы 75 мг и ацетилсалициловой кислоты 75 мг

*вспомогательные вещества:*

слой клопидогреля: манит (Е 421), макрогол 6000, целлюлоза микрокристаллическая (с низким содержанием воды, 90 мкм), гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, масло касторовое гидрогенизированное

слой ацетилсалициловой кислоты: крахмал кукурузный, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, стеариновая кислота, целлюлоза микрокристаллическая (с низким содержанием воды, 90 мкм), кремния диоксид коллоидный

оболочка: опадри желтый 32K22174: лактоза, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), триацетин, железа оксид желтый (Е172)

полировка: воск карнаубский.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* слегка выпуклые овальные таблетки желтого цвета, покрытые оболочкой, с гравировкой «С75» с одной стороны и «А75» - с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия.* Клопидогрел относится к пролекарства, один из его метаболитов является ингибитором агрегации тромбоцитов. Для образования активного метаболита, который ингибирует агрегацию тромбоцитов, должен состояться метаболизм клопидогреля с помощью ферментов системы цитохрома

CYP450. Активный метаболит клопидогреля селективно ингибирует связывание аденозиндифосфату (АДФ) с рецептором P2Y<sub>12</sub> на поверхности тромбоцита и последующую активацию комплекса гликопротеина IIb, / IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется агрегация тромбоцитов. Благодаря необратимому характеру связывания тромбоциты, вступившие во взаимодействие с клопидогрелем, остаются под его действием в течение 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 АДФ, высвобождается.

Поскольку активный метаболит образуется с помощью ферментов системы цитохрома CYP450, а некоторые из них являются полиморфными или подавляются другими лекарственными средствами, не у всех пациентов происходит соответствующее подавление тромбоцитов.

*Фармакодинамические эффекты.* Повторное применение клопидогреля в дозе 75 мг в сутки 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, наблюдался на фоне дозы 75 мг в сутки, составил от 40% до 60%. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходному уровню в среднем за 5 дней.

Ацетилсалициловая кислота подавляет агрегацию тромбоцитов путем необратимого угнетения простагландинов циклооксигеназы и, таким образом, подавляет образование тромбоксана А<sub>2</sub>, который вызывает агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию. Этот эффект длится на протяжении всей жизни тромбоцитов.

## **Фармакокинетика**

### Клопидогрел

*Всасывания.* После однократного и повторного приема внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро абсорбируется. Максимальная концентрация клопидогреля в неизменном виде в плазме крови (примерно 2,2-2,5 нг / мл после однократного приема внутрь в дозе 75 мг) достигается через 45 минут после приема. Абсорбция составляет не менее 50% согласно количеству метаболитов клопидогреля, выделяемых с мочой.

*Распределение.* In vitro клопидогрел и основной циркулирующий (неактивный) метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови человека (98% и 94% соответственно). Связь является ненасыщаемой in vitro в широком диапазоне концентраций.

*Метаболизм.* Клопидогрел активно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo метаболизм клопидогреля происходит двумя основными метаболическими путями: один - с помощью эстеразы с последующим гидролизом в неактивный метаболит, который является производным карбоксильной кислоты (85% циркулирующих метаболитов), другой - с помощью различных цитохромов P450. Сначала в ходе метаболизма клопидогреля образуется промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел. В результате дальнейшего метаболизма промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля формируется активный метаболит, тиольной производная клопидогреля. In vitro этот метаболический путь прохождения опосредованный изоферментами CYP3A4, 2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит, который был выделен in vitro, быстро и необратимо связывается с тромбоцитарными рецепторами, подавляя таким образом агрегацию тромбоцитов.

После однократного приема клопидогреля в нагрузочной дозе 300 мг показатель Стах активного метаболита вдвое выше, чем после приема препарата в поддерживающей дозе 75 мг в течение 4 дней. Стах достигается через примерно 30-60 минут после приема препарата.

*Вывод.* В течение 120 часов после приема человеком <sup>14</sup>C-меченого клопидогреля около 50% выделялось с мочой и приблизительно 46% - с калом. После однократного приема дозы 75 мг перорально период полувыведения составляет приблизительно 6 часов. Период полувыведения основного циркулирующего (неактивного) метаболита составлял 8 часов после однократного или повторного приема.

*Фармакогенетика.* Клопидогрел активируют несколько полиморфных изоферментов CYP450. 2C19 участвует в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля. По данным количественного определения агрегации тромбоцитов ex vivo фармакокинетические показатели и антитромботическая действие активного метаболита клопидогреля отличаются согласно генотипа 2C19. 2C19 \* 1 аллель соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели 2C19 \* 2 и 2C19 \* 3 соответствуют пониженному метаболизму. На счет аллелей 2C19 \* 2 и 2C19 \* 3 относят 85% аллелей пониженной функции у жителей Кавказа и 99% - у уроженцев Азии. К другим аллелям, связанным с пониженным метаболизмом, принадлежат 2C19 \* 4, \* 5, \* 6, \* 7 и \* 8, но в общей популяции они встречаются

менее часто. Информацию о распространенности фенотипов и генотипов 2C19, что встречаются часто, по опубликованным данным приведены в таблице ниже.

#### Распространенность фенотипов и генотипов 2C19

	Распространенность (%)		
	жители Кавказа (N = 1356)	представители негроидной расы (n = 966)	китайцы (n = 573)
метаболизм			
Экстенсивный метаболизм: 2C19 * 1 / * 1	74	66	38
Промежуточный метаболизм: 2C19 * 1 / * 2 или * 1 / * 3	26	29	50
Снижен метаболизм: 2C19 * 2 / * 2, * 2 / * 3 или * 3 / * 3	2	4	14

Сегодня влияние генотипа 2C19 на фармакокинетику активного метаболита клопидогреля изучался в 277 пациентов в ходе 7 опубликованных исследований. Снижен 2C19-опосредованный метаболизм у пациентов с умеренным или выраженным снижением метаболизма приводил к уменьшению максимальной концентрации и AUC активного метаболита на 30-50% после нагрузочных доз 300 мг или 600 мг и поддерживающей дозы 75 мг. Сниженная активность активного метаболита приводит к более слабому подавлению тромбоцитов или к большей остаточной реактивности тромбоцитов. Сегодня в ходе 21 опубликованного исследования с участием 4520 пациентов снижена

антитромбоцитарная реакция на клопидогрел наблюдалась у пациентов с умеренным или выраженным снижением метаболизма. Относительная разница в антитромбоцитарной реакции на действие препарата между группами, распределенными по генотипу, колебалась в разных исследованиях в зависимости от метода, который использовался для оценки реакции, но обычно превышала 30%.

Взаимосвязь между генотипом 2C19 и результатом применения клопидогреля определялся с помощью 2 вторичных анализов данных клинических испытаний (субдослідження CLARITY [n = 465] и TRITON-TIMI 38 [n = 1477]) и в 5 когортных исследованиях (суммарный n = 6489). В исследовании CLARITY и одном из когортных исследований (n = 765; Trenk) количество сердечно-сосудистых заболеваний не зависела во многом от генотипа. В исследовании TRITON-TIMI 38 и 3 когортных исследованиях (n = 3516; Collet, Sibbing, Giusti) среду пациентов с ухудшением метаболического статуса (комбинированно умеренное и выраженное) количество сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт, в том числе с летальным исходом) или случаев тромбоза стента была больше по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с экстенсивным метаболизмом.

Проведение фармакогенетических тестов может помочь в определении генотипов, от которых зависит вариативность активности 2C19.

Могут существовать генетические варианты других изоферментов CYP450, влияющие на способность образовывать активный метаболит клопидогреля.

#### Особые группы пациентов.

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

*Почечная недостаточность.* После повторного приема клопидогреля в дозе 75 мг в сутки 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 кровотечения было аналогичным со временем кровотечения, наблюдался у здоровых добровольцев, принимавших 75 мг клопидогреля в сутки. К тому же клиническая переносимость была удовлетворительной у всех пациентов.

*Печеночная недостаточность.* После повторного приема клопидогреля в дозе 75 мг в течение 10 дней у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было аналогичным с тем, что наблюдался у здоровых добровольцев. Среднее увеличение времени

кровотечения в двух группах также было аналогичным.

*Расовая принадлежность.* Преобладание аллелей 2С19, которые приводят к умеренному или выраженному снижению 2С19-опосредованного метаболизма, зависит от расовой / этнической принадлежности (см. Раздел «Фармакогенетика»). В литературе имеются ограниченные данные по пациентам азиатского происхождения, которые дают возможность оценить клиническое значение определения генотипа 2С19 для клинических последствий лечения.

### Ацетилсалициловая кислота (АСК)

*Абсорбция.* АСК, входящий в состав препарата Коплавикс®, после абсорбции путем гидролиза превращается в салициловую кислоту. Пиковый уровень салициловой кислоты в плазме крови достигается в течение 1 часа после приема. Таким образом, уровень АСК в плазме крови находится за чертой определения через 1,5-3 часа после приема препарата.

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

*Метаболизм и выведение.* АСК, входящий в состав препарата Коплавикс®, быстро превращается путем гидролиза в салициловую кислоту, период полувыведения которой в случае доз АСК 75-100 мг составляет 0,3-0,4 часа. Салициловая кислота в основном конъюгируется в печени, где образуется салицилуриновая кислота, феноловый глюкуронид, ацилов глюкуронид, ряд вторичных метаболитов. Период плазменного полувыведения салициловой кислоты в препарате Коплавикс® составляет примерно 2 часа. Метаболизм салицилатов является насыщенным, общий клиренс организма снижается при высоких сывороточных концентрациях через ограниченную способность печени образовывать как салицилуриновую кислоту, так и феноловый глюкуронид. В случае применения токсических доз (10-20 г) период полувыведения может превышать 20 часов. В случае применения высоких доз АСК вывода салициловой кислоты подчиняется кинетике нулевого порядка (то есть скорость вывода является постоянной относительно концентрации в плазме крови), при этом фактический период полувыведения составляет 6 часов и более. Почечная экскреция неизмененного активного вещества зависит от рН мочи. Поскольку значение рН мочи превышает 6,5, почечный клиренс свободного салицилата увеличивается с 5 до 80%. После приема терапевтических доз примерно 10%

наблюдается в моче в форме салициловой кислоты, 75% в форме салицилуриновой кислоты, 10% в форме фенолового и 5% в форме ацилов глюкуронида салициловой кислоты.

Учитывая фармакокинетические и метаболические характеристики обоих соединений возникновения клинически значимой ФК взаимодействия маловероятно.

## **Показания**

Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых, уже принимают клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту (АСК). 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 больных, которым было проведено стентирование при чрескожного коронарного вмешательства;
- острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных, получающих медикаментозное лечение, и при возможности проведения тромболизиса.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому вспомогательному вещества.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Острая патологическая кровотечение, такая как кровотечение из язвенной болезни или внутричерепное кровоизлияние.
- Повышенная чувствительность к НПВП (НПВС), бронхиальная астма, ринит, назальные полипы. Пациенты с существующим мастоцитозом, в которых применение ацетилсалициловой кислоты может вызвать тяжелые реакции гиперчувствительности (включая циркуляторный шок с приливами крови, артериальной гипотензии, тахикардии и рвота).
- Тяжелая почечная недостаточность.
- 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 с белками плазмы).

- III триместре беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Лекарственные средства, связанные с риском кровотечений. Существует повышенный риск кровотечения через потенциальный аддитивный синергизм. Одновременное применение лекарственных средств, связанных с риском кровотечения следует назначать с осторожностью (см. Раздел «Особенности применения»).

*Пероральные антикоагулянты.* Не рекомендуется совместное применение препарата Коплавикс® 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 меняло фармакокинетику S-варфарина или международное нормализованное отношение (МНО), одновременное применение клопидогреля и варфарина увеличивает риск возникновения кровотечений через независимые эффекты этих препаратов на гемостаз.

*Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb, / Ша.* Препарат Коплавикс® следует применять с осторожностью больным, которые одновременно принимают ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb, / Ша (см. Раздел «Особенности применения»).

*Гепарин.* Одновременное применение гепарина не влияет на угнетающее действие клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Между препаратом Коплавикс® и гепарином возможна фармакодинамическая взаимодействие, может повышать риск развития кровотечений. Итак, совместное применение требует осторожности (см. Раздел «Особенности применения»).

*Тромболитиков.* Безопасность совместного применения клопидогреля, фибриноспецифичных или фибринонеспецифичных тромболитических средств и гепарина изучалась у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК (см. Раздел «Побочные действия»). Безопасность совместного применения препарата Коплавикс® и других тромболитических средств официально не установлена, такая комбинация требует осторожности (см. Раздел «Побочные действия»).



*НПВС (нестероидные противовоспалительные средства).* Во время клинического исследования, которое проводилось с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогреля и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Итак, совместное применение с НПВП, в том числе с ингибиторами ЦОГ-2, не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»). При одновременном применении высоких доз салицилатов с НПВП (через взаимопосилуяльный эффект) повышается риск возникновения язв и желудочно-кишечных кровотечений.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что ибупрофен может подавлять действие низких доз аспирина на агрегацию тромбоцитов, когда они применяются одновременно. Однако недостаточность этих данных, а также статистическая недостоверность по экстраполяции данных, полученных *ex vivo*, на клинические случаи свидетельствуют о том, что невозможно сделать однозначных выводов о регулярного применения ибупрофена; в случае ситуативного применения ибупрофена возникновения клинически значимого эффекта маловероятно (см. раздел «Фармакодинамика»).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск возникновения кровотечений, поэтому одновременное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина с клопидогрелем должно проводиться с осторожностью.

*Метамизол.* При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой метамизол может уменьшать влияние АСК на агрегацию тромбоцитов. В связи с этим такую комбинацию следует назначать с осторожностью пациентам, которые принимают низкие дозы АСК с целью достижения Кардиопротекторный эффект.

Другие лекарственные средства, применяемые совместно с клопидогрелем. Поскольку метаболизм клопидогреля в активный метаболит происходит частично с помощью 2C19, применение лекарственных средств, угнетающих активность этого фермента, вероятно, приводит к снижению уровня активного метаболита клопидогреля. Клиническая значимость такого взаимодействия не определена. Следует избегать одновременного применения лекарственных средств, сильно или умеренно подавляют активность 2C19 (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

К лекарственным средствам, сильно или умеренно подавляют активность 2C19, принадлежат омепразол и эзомепразол, флювоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин, эфавиренц.

*Ингибиторы протонной помпы (ИПП).* Применение омепразола 80 мг 1 раз в сутки, предназначенный или в то же время, что и клопидогрел, или с интервалом в 12 часов между приемом этих 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 нагрузочной дозы) и на 21% (на фоне применения поддерживающей дозы). Ожидается, что эзомепразол будет вступать с клопидогрелем в подобную взаимодействие.

В обсервационных и клинических исследованиях были получены противоречивые данные о клинической значимости этого фармакокинетического (ФК) / фармакодинамического (ФД) взаимодействия риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий. В качестве меры пресечения одновременного применения 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 один 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 на 11% соответственно. Эти результаты указывают на то, что клопидогрел можно применять вместе с пантопразолом.

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

Другие лекарственные средства. Не наблюдалось клинически значимого фармакодинамического взаимодействия во время совместного применения клопидогреля и атенолола, нифедипину или атенолола и нифедипину. Более того, одновременное применение фенобарбитала или эстрогена не имеет существенного влияния на фармакодинамическую активность клопидогреля.

Фармакокинетические показатели дигоксина или теофиллина не изменялись в случае их совместного применения с клопидогрелем. Антацидные средства не уменьшали абсорбцию клопидогреля.

Данные, полученные в ходе исследований по микросомах печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогреля может подавлять активность цитохрома P450 2C9. Это потенциально может приводить к повышению в плазме крови концентрации некоторых лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, метаболизирующихся с помощью цитохрома P450 2C9. Данные исследования CAPRIE свидетельствуют о том, что одновременное применение фенитоина и толбутамиду с клопидогрелем является безопасным.

*Лекарственные средства, субстратом которых CYP2C8.* Во время исследования на здоровых добровольцах назначения клопидогреля привело к повышению высвобождения репаглинида. Исследования *in vitro* показали повышение экспозиции репаглинида за счет подавления CYP2C8 через метаболит клопидогреля глюкуронид. Из-за риска увеличения концентраций в плазме, следует с осторожностью назначать одновременно клопидогрел и лекарственных средств, в первую очередь выводятся за счет метаболизма CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел) (см. Раздел «Особенности применения»)

*Другие лекарственные средства, применяемые совместно с АСК.* Урикозурические средства (бензопромарон, пробенецид, сульфинпиразон) следует применять с осторожностью, поскольку АСК может снижать эффективность урикозурических средств путем конкурентного выведение мочевой кислоты.

*Метотрексат.* Следует с осторожностью применять одновременно метотрексат в дозах меньших чем 15 мг / неделю и ацетилсалициловую кислоту в связи с возможностью повышения гематологической токсичности метотрексата (снижение почечного клиренса метотрексата противовоспалительными агентами и вытеснение салицилатами метотрексата из связи с белками плазмы).

*Тенофовир.* Одновременное применение дизопроксилфумарату тенофовир и НПВП может увеличить риск возникновения почечной недостаточности.

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

*Вакцина против ветряной оспы.* Не рекомендуется назначать пациентам салицилаты в течение шести недель после вакцинация против ветряной оспы.

Случаи синдрома Рейе возникали после назначения салицилатов во время заболевания ветряной оспой.

*Ацетазоламид.* Рекомендуется с осторожностью применять одновременно салицилаты с ацетазоламидом, в связи с повышенным риском возникновения метаболического ацидоза.

При одновременном применении высоких доз ацетилсалициловой кислоты и противодиабетических препаратов из группы производных сульфонилмочевины усиливается гипогликемический эффект последних за счет вытеснения сульфонилмочевины, связанной с белками плазмы, ацетилсалициловой кислотой.

При одновременном применении АСК с дигоксином концентрация последнего в плазме повышается в результате снижения почечной экскреции.

Системные глюкокортикоиды (включая гидрокортизон, который применяют для заместительной терапии при болезни Аддисона) снижают уровень салицилатов в крови и повышают риск передозировки после окончания лечения.

АПФ (АПФ) в комбинации с высокими дозами ацетилсалициловой кислоты вызывают снижение фильтрации в клубочках вследствие ингибирования вазодилататорного эффекта простагландинов и снижение антигипертензивного эффекта.

Алкоголь способствует повреждению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и пролонгирует время кровотечения вследствие синергизма ацетилсалициловой кислоты и алкоголя. Пациентам следует сообщить о риске повреждения оболочки желудочно-кишечного тракта и кровотечения при одновременном приеме препарата с алкоголем, особенно если прием алкоголя является хроническим или значительным. (См. Раздел «Особенности применения»)

Также сообщалось о случаях взаимодействия с лекарственными средствами, которые применялись одновременно с АСК в высоких (противовоспалительных) дозах в частности с ингибиторами АПФ (АПФ), ацетазоламидом, ПСП (фенитоином и вальпроевой кислотой), бета-адреноблокаторами, диуретиками, пероральными гипогликемическими средствами.

Диуретики в комбинации с высокими дозами ацетилсалициловой кислоты снижают клубочковую фильтрацию благодаря снижению синтеза простагландинов в почках. Больше чем 30000 пациентов принимали участие в клинических испытаниях комбинации клопидогреля с АСК в поддерживающих дозах, были меньше чем или равны 325 мг, и получали различные сопутствующие лекарственные средства, в том числе диуретики, бета-

адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, холестеринснижающие средства, коронарные вазодилаторы, противодиабетические препараты (включая инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты ГП IIb / IIIa, без признаков клинически значимой неблагоприятного взаимодействия.

Кроме информации о взаимодействии с отдельными лекарственными средствами, приведенной выше, исследования взаимодействия препарата Коплавикс® с некоторыми широко применяемыми лекарственными средствами, которые назначаются пациентам с атеротромботической болезнью, не проводились.

## **Особенности применения**

Кровотечения и гематологические расстройства. В связи с риском развития кровотечения и гематологических побочных реакций в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, ассоциированных с возникновением кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови и / или провести контроль других соответствующих показателей (см. Раздел «Побочные реакции»). Поскольку препарат Коплавикс® является антитромбоцитарных препаратов, в состав которого входят два действующих вещества, его следует применять с осторожностью больным, имеющим повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическим вмешательством или другими патологическими состояниями, а также в случае применения в комбинированной терапии с другими НПВП, в том числе с ингибиторами ЦОГ-2, гепарином, ингибиторами гликопротеина IIb / IIIa, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), тромболитиками или другими лекарственными средствами, которые повышают риск развития кровотечения, такими как пентоксифиллин (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами с целью выявления любых признаков кровотечения, в том числе скрытой, особенно в течение первых недель лечения и / или после инвазивных кардиологических процедур или хирургического вмешательства. Не рекомендуется совместное применение препарата Коплавикс® 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 приема любого нового лекарственного средства больные должны сообщать врачей, в том числе стоматологов, о приеме препарата Коплавикс®. Когда предполагается плановая операция, нужно пересмотреть необходимость применения двойной антитромбоцитарной терапии в пользу применения одного антитромбоцитарной

средства. Если следует временно прекратить антитромбоцитарную терапию препаратом Коплавикс® необходимо отменить за 7 дней до хирургического вмешательства.

Препарат Коплавикс® увеличивает время кровотечения его следует применять с осторожностью больным, имеющим поражения, повышают склонность к развитию кровотечений (в частности желудочно-кишечных и внутриглазных).

Больных также следует предупредить о возможном увеличении времени, необходимого для остановки кровотечения, при приеме препарата Коплавикс®, а также о необходимости сообщать своему врачу о возникновении у них любой необычной кровотечения (по локализации или продолжительности).

*Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП).* Очень редко отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) на фоне приема клопидогреля, иногда даже после непродолжительного. Это характеризовалось тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологической симптоматикой, нарушениями функции почек или лихорадкой. ТТП может представлять угрозу для жизни и требует принятия неотложных лечебных мероприятий, включая плазмаферез.

*Приобретенная гемофилия.* Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после применения клопидогреля. В случае подтвержденного изолированного увеличения АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), что сопровождается или не сопровождается кровотечением, вопрос о диагностировании приобретенной гемофилии должно быть рассмотрено. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением врача и получать лечение, применение клопидогреля следует прекратить.

Недавно перенесенные транзиторная ишемическая атака или инсульт. Было засвидетельствовано, что применение клопидогреля в комбинации с АСК у больных, недавно перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт и имеют высокий риск развития повторных ишемических событий, усиливает выраженную кровотечение. Таким образом, следует соблюдать осторожность в случае дополнительного применения такой комбинации, кроме случаев, для которых доказано наличие благоприятного эффекта ее применения.

*Цитохром P450 2C19 (2C19).* Фармакогенетика: по опубликованным данным системное действие активного метаболита клопидогреля у пациентов с генетически сниженной функцией 2C19 является слишком низкой, реакция на антитромбоцитарную терапию у них мало выражена и в целом число сердечно-

сосудистых событий, возникающих после инфаркта миокарда, у них выше, чем у пациентов с нормальной функцией 2C19 (см. раздел «Фармакокинетика»).

Поскольку метаболизм клопидогреля в активный метаболит происходит частично с помощью 2C19, применение лекарственных средств, угнетающих активность этого фермента, вероятно приводит к снижению уровня активного метаболита клопидогреля. Клиническая значимость такого взаимодействия не определена. Должны избегать одновременного применения лекарственных средств, угнетающих активность 2C19 (перечень ингибиторов 2C19 см. В разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», также см. «Фармакокинетика»).

*Субстраты CYP2C8.* Необходимо с осторожностью назначать клопидогрел с лекарственными средствами, субстратом которых CYP2C8. (См. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»)

Перекрестная реактивность между тиенопиридинов. Пациентов следует проверить на наличие в анамнезе повышенной чувствительности к другим тиенопиридинов (таких как тиклопидин, прасугрель), потому что поступали сообщения о перекрестной реактивности между тиенопиридинов (см. Раздел «Побочные реакции»). Применение тиенопиридинов может привести к возникновению от легких до тяжелых аллергических реакций, таких как сыпь, отек Квинке, или гематологических реакций, таких как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции и / или гематологические реакции на один тиенопиридины, могут иметь повышенный риск развития той же или другой реакции на другой тиенопиридины. Мониторинг на перекрестную реактивность рекомендуется.

*Почечная недостаточность.* Комбинация клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой нельзя применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»). Опыт применения у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести ограничен. Поэтому, комбинация клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты должна применяться с осторожностью в этой популяции.

*Печеночная недостаточность.* Комбинация клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой нельзя применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»). Опыт применения у пациентов с заболеванием печени средней степени тяжести, в которых может возникнуть геморрагический диатез, ограничен. Поэтому, комбинация клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты должна применяться с осторожностью в этой популяции.

АСК следует применять с осторожностью

- больным, имеющим в анамнезе бронхиальную астму или аллергические реакции, поскольку они могут повышать риск возникновения реакций повышенной чувствительности;
- больным подагрой, поскольку АСК даже в низких дозах может повышать концентрацию мочевой кислоты
- детям (в возрасте до 18 лет), поскольку возможна взаимозависимость между применением АСК и развитием синдрома Рейе. Синдром Рейе - это очень редкое заболевание, которое может представлять угрозу для жизни.

Алкоголь способствует повреждению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и пролонгирует время кровотечения вследствие синергизма ацетилсалициловой кислоты и алкоголя. Пациентам следует сообщить о риске повреждения оболочки желудочно-кишечного тракта и кровотечения при одновременном приеме препарата с алкоголем, особенно если прием алкоголя является хроническим или значительным.

Пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы это лекарственное средство нужно применять под тщательным контролем за риском возникновения гемолиза (см. Раздел «Побочные реакции»).

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С осторожностью следует применять препарат Коплавикс® пациентам, имеющим в анамнезе пептической язвы или гастродуоденальное кровотечение, или другие симптомы расстройства верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, так как 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, изжоги, тошноты, рвоты и желудочно-кишечного кровотечения. Хотя другие симптомы расстройства верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, такие как диспепсия, являются распространенными и могут возникать в любое время в течение лечения, врачи должны быть внимательными относительно признаков развития язвы и кровотечения, даже при отсутствии предварительных симптомов со стороны ЖКТ. Пациентов следует сообщить о симптомах нежелательных эффектов со стороны ЖКТ и меры, которые необходимо принять в случае их появления.

*Вспомогательные вещества.* 1 таблетка Коплавикс® содержит 7 мг лактозы. Не следует назначать этот препарат больным, имеющим такие редкие врожденные патологии, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или нарушение абсорбции глюкозы-галактозы.



Это лекарственное средство также содержит 3,3 мг гидрогенизированного касторового масла, может причинять расстройство желудка и диарею.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

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

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Данные клинического применения препарата Коплавикс® во время беременности отсутствуют. Препарат Коплавикс® не следует применять в I и II триместров беременности, кроме случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом / АСК.

Из-за наличия в составе препарата Коплавикс® ацетилсалициловой кислоты его применения в течение III триместра беременности противопоказано.

Клопидогрел. Поскольку клинические данные по применению клопидогреля при беременности пока отсутствуют, в качестве меры пресечения желательно не применять клопидогрел во время беременности.

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

### АСК

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 достигают 500 мг / сут, недостаточно. Итак, рекомендации по доз, равных и превышающих 500 мг / сутки, также касаются и этого диапазона доз.

Дозы, равные и превышающие 500 мг / сут. Подавление синтеза простагландинов может оказать неблагоприятное воздействие на беременность и / или развитие эмбриона / плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии повышенного риска выкидыша, возникновения порока сердца и врожденной щели желудка после применения ингибитора синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск возникновения порока сердца увеличивался с менее 1% до 1,5%. Считается, что

риск возрастал вместе с дозой и продолжительностью применения. У животных введение ингибитора синтеза простагландинов приводило к репродуктивной токсичности. При отсутствии необходимости ацетилсалициловую кислоту следует назначать до 24-й недели аменореи (5-й месяц беременности). Если ацетилсалициловая кислота принимается женщиной, которая пытается забеременеть, или до 24-й недели аменореи (5-й месяц беременности), следует назначать как можно более низкую дозу в течение как можно более короткого периода.

Начиная с шестого 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, может прогрессировать в почечную недостаточность с олигогидроамнион;

у женщины и плода в конце беременности:

- возможно увеличение времени кровотечения, антиагрегантный эффект может возникнуть даже при очень низких дозах
- угнетение уольняемых матки, что приводит к поздним или длительным родам.

*Кормления грудью.* Неизвестно, проникает клопидогрел в грудное молоко. Установлено, что АСК проникает в грудное молоко в ограниченном количестве. Во время применения препарата Коплавикс® следует прекратить кормление грудью.

*Фертильность.* Данные о влиянии препарата Коплавикс® на фертильность отсутствуют. Исследования на животных показали, что клопидогрел не изменяет фертильности. Неизвестно, меняет фертильность АСК.

## **Способ применения и дозы**

*Способ применения.* Для перорального применения. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

*Дозировки.* Взрослые и пожилые люди. Препарат Коплавикс® назначают 1 раз в сутки. Препарат Коплавикс® применяют после того, как начато лечение клопидогрелем и АСК как отдельными препаратами.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без патологического зубца Q на ЭКГ).

Оптимальную продолжительность лечения официально не установлено. Данные клинических исследований подтверждают возможность применения в течение не более 12 месяцев, максимальный положительный эффект наблюдался в конце 3 месяца (см. Раздел «Фармакодинамика»). В случае отмены препарата Коплавикс® продолжения лечения с применением одного антитромботического лекарственного средства также может давать у больных положительный эффект.

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Лечение следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать в течение не менее 4 недель. Положительный эффект применения комбинации клопидогреля и АСК в течение более 4 недель при наличии такого состояния не изучали (см. Раздел «Фармакодинамика»). Если препарат Коплавикс® отменяют, пациенты могут продолжить лечение одним антитромбоцитарным лекарственным средством.

В случае пропуска дозы:

- меньше чем через 12 часов после установленного времени приема препарата: больные должны принять пропущенную дозу немедленно и затем принять следующую дозу в установленное время;
- более чем через 12 часов: больные должны принять следующую дозу в установленный время, удваивая дозу.

*Фармакогенетика.* Снижен CYP2C19-опосредованный метаболизм приводит к уменьшению эффекта действия клопидогреля. Оптимального режима дозирования для пациентов с пониженным метаболизмом не определен (см. Разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

*Почечная недостаточность.* Препарат Коплавикс® нельзя применять пациентам, имеющим тяжелую почечную недостаточность (см. Раздел «Противопоказания»). Опыт применения препарата пациентам с легкой или умеренным нарушением функции почек недостаточно (см. Раздел «Особенности применения»). Следовательно, таким пациентам препарат Коплавикс® следует назначать с осторожностью.

*Печеночная недостаточность.* Коплавикс® нельзя применять пациентам, имеющим тяжелую печеночную недостаточность (см. Раздел «Противопоказания»). Опыт применения препарата пациентам с легкой или умеренным нарушением функции печени недостаточно (см. Раздел «Особенности применения»). Следовательно, таким пациентам препарат Коплавикс® следует назначать с осторожностью.

**Дети**

Безопасность и эффективность применения препарата Коплавикс® детям (в возрасте до 18 лет) не установлены. Не рекомендуется назначать препарат Коплавикс® этой группе пациентов.

## **Передозировка**

*Клопидогрел.* Передозировка результате применения клопидогреля может привести к увеличению времени кровотечения и осложнений кровотечений. В случае кровотечения следует назначить соответствующую терапию.

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

*АСК.* Об умеренной интоксикации свидетельствуют следующие симптомы: головокружение, головная боль, звон в ушах, спутанность сознания и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в области желудка).

В случае тяжелой интоксикации возникает серьезное нарушение кислотно-щелочного баланса. Первичная гипервентиляция приводит к респираторного алкалоза. Со временем в результате угнетающего действия на дыхательный центр 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 такие симптомы: гипертермия и потливость, что приводит к обезвоживанию, беспокойство, судороги, галлюцинации и гипогликемия. Угнетение нервной системы может привести к коме, сердечно-сосудистого коллапса и остановки дыхания. Летальная доза ацетилсалициловой кислоты - 25-30 г. Концентрация салицилатов в плазме крови выше 300 мг / л (1,67 ммоль / л) свидетельствует об интоксикации.

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

В случае приема внутрь токсической дозы необходима госпитализация. В случае умеренной интоксикации необходимо вызвать рвоту; если это не удалось сделать, промывание желудка. Затем назначают активированный уголь (адсорбент) и натрия сульфат (слабительное средство). Показано подщелачивание мочи (250 ммоль натрия бикарбоната в течение 3 часов) с контролем pH мочи. В случае тяжелой интоксикации следует применять гемодиализ. Другие признаки

интоксикации лечат симптоматически.

## **Побочные реакции**

Краткое описание профиля безопасности. Оценка профиля безопасности клопидогреля была проведена в более чем 42 000 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, в том числе более 30 000 пациентов, получавших лечение клопидогрелем и АСК одновременно, и более 9000 пациентов, получавших лечение в течение 1 года или более. Клинически значимые побочные реакции, которые наблюдались в четырех обширных исследованиях: исследование CAPRIE (в исследовании сравнивали лечение клопидогрелем в монотерапии с АСК) и исследования CURE, CLARITY и COMMIT (исследования, в которых сравнивали комбинированную терапию клопидогрелем и АСК монотерапии АСК), приведены ниже. В общем клопидогрел в дозе 75 мг / сут был подобен АСК в дозе 325 мг / сут в исследовании CAPRIE независимо от возраста, пола и расы. В дополнение к опыту, который был накоплен в клинических исследованиях, имели место спонтанные сообщения о побочных реакциях.

Наиболее распространенной побочной реакцией, о которой сообщалось как во время исследований, так и в постмаркетинговый период, было кровотечение. Сообщения поступали в основном в течение первого месяца лечения.

Во время исследования CAPRIE у пациентов, которые получали или клопидогрел или АСК, общая частота кровотечений составила 9,3%. Частота тяжелых случаев была одинаковой для клопидогреля и АСК.

Во время исследования CURE не было избыточного количества массивных кровоизлияний при назначении комбинации клопидогрель и АСК в течение 7 дней после коронарного шунтирования у пациентов, прекративших терапию более чем за пять дней до операции. У пациентов, продолживших терапию в течение пяти дней после шунтирования, частота событий составила 9,6% при терапии комбинацией клопидогрел и АСК, и 6,3% для комбинации плацебо и АСК.

Во время исследования CLARITY, наблюдалось общее увеличение количества кровотечений в группе клопидогреля и АСК по сравнению с группой, принимавшей АСК в монотерапии. Частота массивных кровотечений была одинаковой в обеих группах. Эти данные являются однородными для подгрупп больных, характеристики которых были определены на этапе включения в исследование, и для типа фибринолитической или гепариновой терапии.

В исследовании СОММІТ общая частота нецеребральных массивных кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой в обеих группах.

Список побочных реакций в виде таблицы. Ниже в таблице приведены данные о побочных реакциях, которые возникали во время монотерапии клопидогрелом, монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) или при применении клопидогреля в комбинации с АСК при клинических исследований или сообщения о которых поступали спонтанно. По частоте возникновения побочные реакции распределены на следующие категории: часто ( $\geq 1 / 100$  до  $< 1/10$ ); редкие (от  $\geq 1 / 1000$  до  $< 1/100$ ); редкие (от  $\geq 1 / 10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редкие ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным). В рамках каждого класса систем органов побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Класс систем органов	Частые	Нечастые	редкие	Очень редкие, частота неизвестна*
----------------------	--------	----------	--------	-----------------------------------

<p>Со стороны крови и лимфатической системы</p>		<p>Тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия</p>	<p>Нейтропения, в том числе тяжелая нейтропения</p>	<p>Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. Раздел «Особенности применения»),  нарушения костно- мозгового крововетворения *  апластическая анемия, панцитопения, бицитопения *  агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения,  приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо- фосфатдегидрогеназы * (см. раздел «Особенности применения»)</p>
<p>Со стороны сердечно- сосудистой системы</p>				<p>Синдром Кониуса (стенокардия / ин- фаркт миокарда, вызванные медиаторами аллерги- и в контексте реакции гиперчувствительности к АСК *</p>

Со стороны иммунной системы				Анафилактический шок *, сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции, перекрестные гиперчувствительные реакции между тиенопиридином (таких как тиклопидин, прасугрель) (см. Раздел «Особенности применения»), усиление аллергических симптомов пищевой аллергии *
Нарушение метаболизма и расстройства пищеварения				Гипогликемия *, подагра * (см. Раздел «Особенности применения»)
Психические расстройства				Галлюцинации, спутанность сознания
Со стороны нервной системы		Внутричерепное кровоизлияние (по сообщениям некоторых случаев были летальные), головная боль, парестезии, головокружение		Нарушение вкусовых ощущений
Со стороны органов зрения		Глазные кровоизлияния (конъюнктивальные, очковые, ретинальные)		
Со стороны органов слуха			Вертиго	Потеря слуха * или звон в ушах



<p>Со стороны сосудистой системы</p>	<p>гематомы</p>			<p>Серьезные кровоизлияния, кровотечения из операционной раны, васкулит (включая пурпура Шенляйн- Геноха *), артериаль гипотензия</p>
<p>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</p>	<p>носовое кровотечение</p>			<p>Кровотечения из дыхательного тракта (кровохарканье, легочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, некардиогенный оте легких при длительн применении препара и в рамках реакции гиперчувствительнос на ацетилсалицилов кислоту * еозинофилична пневмония</p>

<p>Со стороны желудочно-кишечного тракта</p>	<p>Желудочно-кишечные кровотечения, диарея, боль в животе, диспепсия</p>	<p>Язва желудка и язва двенадцатиперстной кишки, рвота, тошнота, запор, вздутие живота</p>	<p>Ретроперитонеальни кровотечения</p>	<p>Желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки / прободение язвы * колит (в том числе язвенный или лимфоцитарный колит), расстройства со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагит, язва пищевода, перфорация, эрозивный гастрит, эрозивный дуоденит, гастродуоденальная язва / перфорация) * нарушения со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (язвы тонкого кишечника [тощей кишки и подвздошной кишки] и толстого кишечника [ободочной кишки и прямой кишки], колит и перфорация кишечника) *; симптомы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, * такие как боль в желудке (см. раздел «Особенности применения»); эти связанные с применением АСК</p>
--	--	--	--	--

Со стороны гепатобилиарной системы				Острая печеночная недостаточность, поражения печени, преимущественно гепатоцеллюлярной, гепатит, повышение активности печеночных ферментов, * отклонение от нормы со стороны функции печени  хронический гепатит
------------------------------------	--	--	--	---

<p>Со стороны кожи и подкожных тканей</p>	<p>появление синяков</p>	<p>Сыпь, зуд, кровоизлияния в кожу (пурпура)</p>	<p>Буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, медикаментозный синдром гиперчувствительности, медикаментозное высыпание с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), эритематозное или эксфолиативный сып крапивница, экзема, красный плоский лишай,  фиксированная эритема *</p>
<p>Со стороны опорно- двигательного аппарата и соединительной ткани</p>			<p>Кровоизлияния в опорно-двигательный аппарат (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия</p>

Со стороны почек и мочевыводящих путей		Гематурия		Почечная недостаточность *  острая почечная недостаточность (особенно у пациентов с почечной недостаточностью, декомпенсация сердечной недостаточности, нефротический синдром или совместное применение диуретиков) *, гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови
Общие нарушения и поражения в месте введения	Кровотечение в месте проколывания			Лихорадка, астма, ринит, заложенность носа
Лабораторные показатели		Увеличение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов		
Со стороны репродуктивной системы				гинекомастия

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

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

#### *Сообщение о подозреваемых побочных реакции*

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после одобрения лекарственного средства разрешительными органами является важной процедурой. Это действует возможность осуществлять постоянный мониторинг соотношения «польза / риск» применения этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочных реакции через национальные системы сообщений.

#### **Срок годности**

2 года.

#### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в оригинальной упаковке при температуре ниже 25 ° С.

#### **Упаковка**

По 7 таблеток в блистере, по 4 блистера в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Санofi Уинтроп Индастриа, Франция.

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

1, ру де ля Вирж амбар ЭТ Лагравом 33565 - КАРБОН БЛАН Седекс, Франция.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).