

## **Склад**

*діючі речовини:* клопідогрель, кислота ацетилсаліцилова;

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

*допоміжні речовини:*

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

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

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

поліровка: віск карнаубський.

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті оболонкою.

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

## **Фармакотерапевтична група**

Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С30.

## **Фармакодинаміка**

*Механізм дії.* Клопідогрель належить до проліків, один з його метаболітів є інгібітором агрегації тромбоцитів. Для утворення активного метаболіту, який інгібує агрегацію тромбоцитів, повинен відбутися метаболізм клопідогрелю за допомогою ферментів системи цитохрому СYP450. Активний метаболіт клопідогрелю селективно інгібує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором P2Y<sub>12</sub> на поверхні тромбоциту та подальшу активацію комплексу

глікопротеїну IIb/IIIa під дією АДФ, завдяки чому пригнічується агрегація тромбоцитів. Завдяки необоротному характеру зв'язування тромбоцити, що вступили у взаємодію з клопідогрелем, залишаються під його дією протягом всього свого життя (приблизно 7-10 днів), нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів. Агрегація тромбоцитів, яку викликають інші, крім АДФ, агоністи, також інгібується шляхом блокування ампліфікації активації тромбоцитів за допомогою АДФ, що вивільняється.

Оскільки активний метаболіт утворюється за допомогою ферментів системи цитохрому CYP450, а деякі з них є поліморфними або пригнічуються іншими лікарськими засобами, не у всіх пацієнтів відбувається відповідне пригнічення тромбоцитів.

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

Ацетилсаліцилова кислота пригнічує агрегацію тромбоцитів шляхом необоротного пригнічення простагландинів циклооксигенази і, таким чином, пригнічує утворення тромбосану A<sub>2</sub>, який викликає агрегацію тромбоцитів та вазоконстрикцію. Цей ефект триває протягом усього життя тромбоцитів.

## **Фармакокінетика**

### Клопідогрель

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

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

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

Після однократного прийому клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг показник Cmax активного метаболіту удвічі вищий, ніж після прийому препарату у підтримуючій дозі 75 мг протягом 4 днів. Cmax досягається через приблизно 30-60 хвилин після прийому препарату.

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

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

Розповсюдженість фенотипів та генотипів CYP2C19

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

На сьогодні вплив генотипу CYP2C19 на фармакокінетику активного метаболіту клопідогрелю вивчався у 277 пацієнтів у ході 7 опублікованих досліджень. Знижений CYP2C19-опосередкований метаболізм у пацієнтів з помірним або вираженим зниженням метаболізму призводив до зменшення C<sub>max</sub> та AUC активного метаболіту на 30-50 % після навантажувальних доз 300 мг або 600 мг та підтримуючої дози 75 мг. Знижена активність активного метаболіту призводить до слабшого пригнічення тромбоцитів або до більшої залишкової реактивності тромбоцитів. На сьогодні в ході 21 опублікованого дослідження за участю 4520 пацієнтів знижена антитромбоцитарна реакція на клопідогрель спостерігалась у пацієнтів з помірним або вираженим зниженням метаболізму. Відносна різниця в антитромбоцитарній реакції на дію препарату між групами, розподіленими за генотипом, коливалась у різних дослідженнях залежно від методу, який використовувався для оцінки реакції, але зазвичай перевищувала 30 %.

Взаємозв'язок між генотипом CYP2C19 та результатом застосування клопідогрелю визначався за допомогою 2 вторинних аналізів даних клінічних випробувань (субдослідження CLARITY [n=465] та TRITON-TIMI 38 [n=1477]) та в

5 когортних дослідженнях (суммарне n=6489). У дослідженні CLARITY та одному з когортних досліджень (n=765; Trenk) кількість серцево-судинних захворювань не залежала значною мірою від генотипу. У дослідженні TRITON-TIMI 38 та 3 когортних дослідженнях (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) серед пацієнтів з погіршенням метаболічного статусу (комбіновано помірне та виражене) кількість серцево-судинних захворювань (інфаркт міокарда, інсульт, у т.ч. з літальним наслідком) або випадків тромбозу стента була більшою порівняно з відповідними показниками у пацієнтів з екстенсивним метаболізмом.

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

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

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

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

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

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

#### Ацетилсаліцилова кислота (АСК)

*Абсорбція.* АСК, що входить до складу препарату Коплавікс®, після абсорбції шляхом гідролізу перетворюється на саліцилову кислоту. Піковий рівень саліцилової кислоти в плазмі крові досягається протягом 1 години після

прийому. Таким чином, рівень АСК в плазмі крові знаходиться поза межею визначення через 1,5-3 години після прийому препарату.

*Розподіл.* АСК погано зв'язується з білками плазми, вона має низький рівень розподілу (10 л). Її метаболіт, саліцилова кислота, швидко зв'язується з білками плазми, але зв'язування залежить від концентрації (нелінійне). При низьких концентраціях (<100 мкг/мл) приблизно 90 % саліцилової кислоти зв'язується з альбуміном. Саліцилова кислота легко проникає в усі тканини та рідини організму, в тому числі центральну нервову систему, грудне молоко, тканини плода.

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

З огляду на фармакокінетичні та метаболічні характеристики обох сполук виникнення клінічно значимої ФК взаємодії мало ймовірно.

## **Показання**

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

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

## **Протипоказання**

- Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини.
- Тяжка печінкова недостатність.
- Гостра патологічна кровотеча, така як кровотеча з пептичної виразки або внутрішньочерепний крововилив.
- Підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), бронхіальна астма, риніт, назальні поліпи. Пацієнти з існуючим мастоцитозом, у яких застосування ацетилсаліцилової кислоти може викликати тяжкі реакції гіперчутливості (включаючи циркуляторний шок з припливами крові, артеріальну гіпотензію, тахікардію і блювання).
- Тяжка ниркова недостатність.
- Гострі пептичні виразки.
- Геморагічний діатез.
- Серцева недостатність тяжкого ступеня.
- Одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти та метотрексату в дозах 15 мг/тиждень і більше (у зв'язку з підвищенням гематологічної токсичності метотрексату – відбувається зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми).
- III триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Лікарські засоби, що пов'язані з ризиком кровотеч. Існує підвищений ризик кровотечі через потенційний адитивний синергізм. Одночасне застосування лікарських засобів, пов'язаних з ризиком кровотечі слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

*Пероральні антикоагулянти.* Не рекомендується сумісне застосування препарату Коплавікс® з пероральними антикоагулянтами, оскільки це може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча призначення клопідогрелю у дозі 75 мг/добу у пацієнтів, які отримували

довгострокову терапію варфарином, не змінювало фармакокінетику S-варфарину або міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), одночасне застосування клопідогрелю і варфарину збільшує ризик виникнення кровотеч через незалежні ефекти цих препаратів на гемостаз.

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

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

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

*НПЗЗ (нестероїдні протизапальні засоби).* Під час клінічного дослідження, що проводилося за участю здорових добровольців, сумісне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало приховані втрати крові через ШКТ. Отже, сумісне застосування з НПЗЗ, у тому числі з інгібіторами ЦОГ-2, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). При одночасному застосуванні високих доз саліцилатів із НПЗЗ (через взаємопосилювальний ефект) підвищується ризик виникнення виразок і шлунково-кишкових кровотеч.

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

*Селективні Інгібітори Зворотного Захоплення Серотоніну.* Селективні Інгібітори Зворотного Захоплення Серотоніну впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик виникнення кровотеч, тому одночасне

застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну з клопідогрелем повинне проводитись з обережністю.

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

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

До лікарських засобів, що сильно або помірно пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол та езомепразол, флювоксамін, флюоксетин, моклобемід, вориконазол, флюконазол, тиклопідин, , карбамазепін, ефавіренц .

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

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

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

На фоні одночасного лікування пантопразолом 80 мг один раз на добу плазмові концентрації активного метаболіту зменшувалися на 20 % (після застосування навантажувальної дози) і на 14 % (на фоні застосування підтримуючої дози). Це

супроводжувалося зниженням інгібування агрегації тромбоцитів на 15 % і на 11 % відповідно. Ці результати вказують на те, що клопідогрель можна застосовувати разом із пантопразолом.

Наразі відсутні доказові дані на користь того, що інші лікарські засоби, які знижують кислотність шлункового соку, наприклад, блокатори гістамінових рецепторів H<sub>2</sub> (крім циметидину, що є інгібітором CYP2C19) або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

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

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

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

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

Інші лікарські засоби, що застосовуються сумісно з АСК. Урикозуричні засоби (бензопромарон, пробенецид, сульфінпіразон) слід застосовувати з обережністю, оскільки АСК може знижувати ефективність урикозуричних засобів шляхом конкурентного виведення сечової кислоти.

*Метотрексат.* Слід з обережністю одночасно застосовувати метотрексат в дозах менших ніж 15 мг/тиждень та ацетилсаліцилову кислоту у зв'язку з

можливістю підвищення гематологічної токсичності метотрексату (зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми).

*Тенофовір.* Одночасне застосування дізопроксілфумарату тенофовіру та НПЗЗ може збільшити ризик виникнення ниркової недостатності.

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

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

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

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

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

Системні глюкокортикоїди (включаючи гідрокортизон, який застосовують для замісної терапії при хворобі Адисона) знижують рівень саліцилатів у крові та підвищують ризик передозування після закінчення лікування.

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

Алкоголь сприяє пошкодженню слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і пролонгує час кровотечі внаслідок синергізму ацетилсаліцилової кислоти і алкоголю. Пацієнтам слід повідомити про ризик пошкодження оболонки шлунково-кишкового тракту і кровотечі при одночасному прийомі препарату з

алкоголем, особливо якщо прийом алкоголю є хронічним чи значним. (див. розділ «Особливості застосування»)

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

Діуретичні засоби в комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти знижують клубочкову фільтрацію завдяки зниженню синтезу простагландинів у нирках. Більше ніж 30 000 пацієнтів брали участь у клінічних випробуваннях комбінації клопідогрелю з АСК у підтримуючих дозах, що були меншими ніж або дорівнювали 325 мг, і отримували різноманітні супутні лікарські засоби, в тому числі діуретики, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, холестеринзнижуючі засоби, коронарні вазодилатори, протидіабетичні препарати (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи ГП IIb/IIIa, без ознак клінічно значимої несприятливої взаємодії.

Окрім інформації щодо взаємодії з окремими лікарськими засобами, яку наведено вище, дослідження взаємодії препарату Коплавікс® з деякими широко застосовуваними лікарськими засобами, що призначаються пацієнтам з атеротромботичною хворобою, не проводилися.

## **Особливості застосування**

Кровотечі та гематологічні розлади. У зв'язку з ризиком розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій у разі появи в ході лікування клінічних симптомів, що асоціюються з виникненням кровотечі, слід терміново зробити клінічний аналіз крові та/або провести контроль інших відповідних показників (див. розділ «Побічні реакції»). Оскільки препарат Коплавікс® є антитромбоцитарним препаратом, до складу якого входять дві діючі речовини, його слід застосовувати з обережністю хворим, які мають підвищений ризик розвитку кровотечі, пов'язаний з травмами, хірургічним втручанням або іншими патологічними станами, а також у разі застосування в комбінованій терапії з іншими НПЗЗ, у тому числі з інгібіторами ЦОГ-2, гепарином, інгібіторами глікопротеїну IIb/IIIa, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), тромболітиками або іншими лікарськими засобами, які підвищують ризик розвитку кровотечі, такими як пентоксифілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Необхідно вести ретельне спостереження за пацієнтами з метою виявлення будь-яких ознак кровотечі, в тому числі прихованої, особливо протягом перших тижнів лікування

та/або після інвазивних кардіологічних процедур або хірургічного втручання. Не рекомендується сумісне застосування препарату Коплавікс® з пероральними антикоагулянтами, оскільки це може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перед будь-якою запланованою операцією, а також перед початком прийому будь-якого нового лікарського засобу хворі повинні повідомляти лікарів, у тому числі стоматологів, про прийом препарату Коплавікс®. Коли передбачається планова операція, потрібно переглянути необхідність застосування подвійної антитромбоцитарної терапії на користь застосування одного антитромбоцитарного засобу. Якщо слід тимчасово припинити антитромбоцитарну терапію препаратом Коплавікс® необхідно відмінити за 7 днів до хірургічного втручання.

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

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

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

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

Нещодавно перенесені транзиторна ішемічна атака або інсульт. Було засвідчено, що застосування клопідогрелю в комбінації з АСК у хворих, що нещодавно перенесли транзиторну ішемічну атаку або інсульт і мають високий ризик розвитку повторних ішемічних подій, посилює виражену кровотечу. Таким

чином, слід дотримуватись обережності у разі додаткового застосування такої комбінації, окрім випадків, для яких доведено наявність сприятливого ефекту її застосування.

*Цитохром P450 2C19 (CYP2C19).* Фармакогенетика: за опублікованими даними системна дія активного метаболіту клопідогрелю у пацієнтів з генетично зниженою функцією CYP2C19 є заниженою, реакція на антитромбоцитарну терапію у них мало виражена і загалом число серцево-судинних подій, що виникають після інфаркту міокарда, у них вища, ніж у пацієнтів з нормальною функцією CYP2C19 (див. розділ «Фармакокінетика»).

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

*Субстрати CYP2C8.* Необхідно з обережністю призначати клопідогрель з лікарськими засобами, субстратом яких є CYP2C8. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

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

*Ниркова недостатність.* Комбінація клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою не можна застосовувати у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Досвід застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості є обмеженим. Тому, комбінація клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти повинна застосовуватись з обережністю в цій популяції.

*Печінкова недостатність.* Комбінація клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою не можна застосовувати у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Досвід застосування у пацієнтів з захворюванням печінки середнього ступеня тяжкості, у яких може виникнути геморагічний діатез, є обмеженим. Тому, комбінація клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти повинна застосовуватись з обережністю в цій популяції.

АСК слід застосовувати із обережністю:

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

Алкоголь сприяє пошкодженню слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і пролонгує час кровотечі внаслідок синергізму ацетилсаліцилової кислоти і алкоголю. Пацієнтам слід повідомити про ризик пошкодження оболонки шлунково-кишкового тракту і кровотечі при одночасному прийомі препарату з алкоголем, особливо якщо прийом алкоголю є хронічним чи значним.

Пацієнтам з дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази цей лікарський засіб потрібно застосовувати під ретельним медичним наглядом через ризик виникнення гемолізу (див. розділ «Побічні реакції»).

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

*Допоміжні речовини.* 1 таблетка препарату Коплавікс® містить 7 мг лактози. Не слід призначати цей лікарський засіб хворим, що мають такі рідкісні вроджені патології, як непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа або порушення абсорбції глюкози-галактози.

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

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

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

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

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

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

*Клопідогрель.* Оскільки клінічні дані щодо застосування клопідогрелю під час вагітності наразі відсутні, як запобіжний захід бажано не застосовувати клопідогрель під час вагітності.

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

### **АСК**

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

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

Дози, що дорівнюють та перевищують 500 мг/добу. Пригнічення синтезу простагландинів може мати несприятливий вплив на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про наявність підвищеного ризику викидня, виникнення вади серця та вродженої щілини шлунка після застосування інгібітору синтезу простагландинів на ранніх строках вагітності. Абсолютний ризик виникнення вади серця збільшувався з менше ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що ризик зростає разом із дозою та тривалістю застосування. У тварин введення інгібітору синтезу простагландинів призводило до репродуктивної токсичності. За відсутності нагальної потреби ацетилсаліцилову кислоту не слід призначати аж до 24-го тижня аменореї (5-й місяць вагітності). Якщо ацетилсаліцилова кислота приймається жінкою, яка намагається завагітніти, або до 24-го тижня аменореї (5-й місяць вагітності), слід призначати якомога нижчу дозу протягом якомога коротшого періоду.

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

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

у жінки та плода в кінці вагітності:

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

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

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

## **Спосіб застосування та дози**

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

*Дозування.* Дорослі та люди літнього віку. Препарат Коплавікс® призначають 1 раз на добу. Препарат Коплавікс® застосовують після того, як розпочато

лікування клопідогрелем та АСК як окремими препаратами.

Гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ). Оптимальну тривалість лікування офіційно не встановлено. Дані клінічних досліджень підтверджують можливість застосування протягом щонайбільше 12 місяців, максимальний позитивний ефект спостерігався наприкінці 3 місяця (див. розділ «Фармакодинаміка»). У разі відміни препарату Коплавікс® продовження лікування із застосуванням одного антитромботичного лікарського засобу також може давати у хворих позитивний ефект.

Гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST. Лікування слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів та продовжувати протягом щонайменше 4 тижнів. Позитивний ефект застосування комбінації клопідогрелю та АСК протягом більше ніж 4 тижнів за наявності такого стану не вивчався (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо препарат Коплавікс® відміняють, пацієнти можуть продовжити лікування одним антитромбоцитарним лікарським засобом.

У разі пропуску дози:

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

*Фармакогенетика.* Знижений CYP2C19-опосередкований метаболізм зумовлює зменшення ефекту дії клопідогрелю. Оптимального режиму дозування для пацієнтів зі зниженим метаболізмом не визначено (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

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

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

## Діти

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

## Передозування

*Клопідогрель.* Передозування внаслідок застосування клопідогрелю може призвести до збільшення часу кровотечі та ускладнень кровотеч. У разі кровотечі слід призначити відповідну терапію.

Антидот для фармакологічної активності клопідогрелю не виявлений. Якщо необхідна швидка корекція часу кровотечі, що збільшився, переливання тромбоцитарної маси може бути ефективним.

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

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

Також можуть з'явитися такі симптоми: гіпертермія та пітливість, що призводить до зневоднення, неспокійний стан, судоми, галюцинації та гіпоглікемія.

Пригнічення нервової системи може призвести до коми, серцево-судинного колапсу та зупинки дихання. Летальна доза ацетилсаліцилової кислоти – 25-30 г. Концентрація саліцилатів у плазмі крові вище 300 мг/л (1,67 ммоль/л) свідчить про інтоксикацію.

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

У разі прийому внутрішньо токсичної дози необхідна госпіталізація. У разі помірної інтоксикації необхідно викликати блювання; якщо це не вдалося зробити, показано промивання шлунка. Потім призначають активоване вугілля (адсорбент) та натрію сульфат (проносний засіб). Показано підлучування сечі (250 ммоль натрію бікарбонату протягом 3 годин) з контролем рН сечі. У разі

тяжкої інтоксикації слід застосовувати гемодіаліз. Інші ознаки інтоксикації лікують симптоматично.

## **Побічні реакції**

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

Найбільш поширеною побічною реакцією, про яку повідомлялося як під час досліджень, так і в постмаркетинговому періоді, була кровотеча. Повідомлення надходили в основному протягом першого місяця лікування.

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

Під час дослідження CURE не було надлишкової кількості масивних крововиливів при призначенні комбінації клопідогрелю та АСК протягом 7 днів після коронарного шунтування у пацієнтів, які припинили терапію більш ніж за п'ять днів до операції. У пацієнтів, які продовжили терапію протягом п'яти днів після шунтування, частота подій склала 9,6% при терапії комбінацією клопідогрелю та АСК, і 6,3% для комбінації плацебо та АСК.

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

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

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

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

|                                              |  |                                          |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------|--|------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Порушення з боку крові та лімфатичної систем |  | Тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія | Нейтропенія, в тому числі тяжка нейтропенія | Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), порушення кістково-мозкового кровотворення*, апластична анемія, панцитопенія, біцитопенія*, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія, гемолітична анемія у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази* (див. розділ «Особливості застосування») |
| Порушення з боку серцево-судинної системи    |  |                                          |                                             | Синдром Коніуса (стенокардія/інфаркт міокарда, що спричинені медіаторами алергії) в контексті реакції гіперчутливості до АСК*                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                            |  |                                                                                                                       |  |                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Порушення з боку імунної системи           |  |                                                                                                                       |  | Анафілактичний шок*, сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна гіперчутливість поміж тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»), посилення алергічних симптомів харчової алергії* |
| Порушення метаболізму та розлади травлення |  |                                                                                                                       |  | Гіпоглікемія*, подагра* (див. розділ «Особливості застосування»)                                                                                                                                                                               |
| Психічні розлади                           |  |                                                                                                                       |  | Галюцинації, сплутаність свідомості                                                                                                                                                                                                            |
| Порушення з боку нервової системи          |  | Внутрішньочерепні кровотечі (за повідомленнями деякі випадки були летальні), головний біль, парестезія, запаморочення |  | Порушення смакових відчуттів                                                                                                                                                                                                                   |
| Порушення з боку органів зору              |  | Очні крововиливи (кон'юнктивальні, окулярні, ретинальні)                                                              |  |                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                            |                  |  |         |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------|--|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Порушення з боку органів слуху                                             |                  |  | Вертиго | Втрата слуху* або дзвін у вухах                                                                                                                                                                                                                                         |
| Порушення з боку судинної системи                                          | Гематоми         |  |         | Серйозні крововиливи, кровотечі з операційної рани, васкуліт (включаючи пурпуру Шенляйн-Геноха*), артеріальна гіпотензія                                                                                                                                                |
| Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння | Носова кровотеча |  |         | Кровотечі з дихального тракту (кровохаркання, легенева кровотеча), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, некардіогенний набряк легень при тривалому застосуванні препарату та у рамках реакції гіперчутливості на ацетилсаліцилову кислоту*, еозинофілічна пневмонія |

|                                     |                                            |                                                            |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Порушення з боку шлунково-кишкового | Шлунково-кишкові кровотечі, діарея, біль у | Виразка шлунка та виразка дванадцятипалої кишки, блювання, | Ретроперитонеальні кровотечі | <p>Шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки/прорив виразки*, коліт (у тому числі виразковий або лімфоцитарний коліт),</p> <p>розлади з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (езофагіт, виразка стравоходу, перфорація, ерозивний гастрит, ерозивний дуоденіт; гастродуоденальна виразка / перфорація)*; розлади з боку нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (виразки тонкого кишечника [порожньої кишки і клубової кишки] і товстого кишечника [ободової кишки і прямої кишки], коліт і перфорація кишечника)*;</p> |
|-------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                          |  |  |  |                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------|--|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Порушення з боку гепатобіліарної системи |  |  |  | Гостра печінкова недостатність, ураження печінки, переважно гепатоцелюлярне,* гепатит, підвищення рівнів печінкових ферментів,* відхилення від норми з боку показників функції печінки, хронічний гепатит* |
|------------------------------------------|--|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |              |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин                   | Поява синців | Висипання, свербіж, крововиливи в шкіру (пурпура) | Бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоневротичний набряк, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системною симптоматикою (DRESS-синдром), еритематозне чи ексфоліативне висипання, кропив'янка, екзема, червоний плаский лишай, фіксована еритема* |
| Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини |              |                                                   | Крововиливи в опорно-руховий апарат (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                               |                                |                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів |                                | Гематурія                                                                               |  | Ниркова недостатність*,<br><br>гостра ниркова недостатність (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, декомпенсація серця, нефротичний синдром або сумісне застосування діуретиків)*, гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові |
| Загальні розлади та ураження в місці введення | Кровотеча в місці проколювання |                                                                                         |  | Гарячка, астма, риніт, закладеність носа                                                                                                                                                                                                         |
| Лабораторні показники                         |                                | Збільшення часу кровотечі,<br>зниження числа нейтрофілів,<br>зниження числа тромбоцитів |  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Порушення з боку репродуктивної системи       |                                |                                                                                         |  | Гінекомастія                                                                                                                                                                                                                                     |

\* «Частота невідома» відповідає інформації, наведеній в опублікованих даних щодо АСК.

\*\* Інформація стосовно клопідогрелю з частотою «частота невідома».

### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

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

### **Термін придатності**

2 роки.

### **Умови зберігання**

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

### **Упаковка**

По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Санофі Вінтроп Індастрія, Франція.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

1, rue de la Virgе AMBARE ET LAGRAS 33565 - CARBON BLANC Cedex, Франція.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).