

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛОВАСК

(CLOVASK)

Склад:

діючі речовини: кислота ацетилсаліцилова, клопідогрель (acetylsalicylic acid, clopidogrel);

1 капсула містить кислоти ацетилсаліцилової 75 мг та клопідогрелю (у вигляді клопідогрелю гідросульфату) 75 мг;

допоміжні речовини:

для таблеток кислоти ацетилсаліцилової: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, тальк, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), кремнію діоксид колоїдний безводний, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), кислота лимонна безводна;

для таблеток клопідогрелю: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, тальк, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), кремнію діоксид колоїдний безводний, заліза оксид (E 172), олія рицинова гідрогенізована;

капсула (корпус та кришечка): желатин, вода, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорі, тверді желатинові капсули білого або майже білого кольору, які містять одну таблетку ацетилсаліцилової кислоти, вкриту плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору та дві таблетки клопідогрелю, вкриті плівковою оболонкою, жовто-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Клопідогрель належить до проліків, один з його метаболітів є інгібітором агрегації тромбоцитів. Для утворення активного метаболіту, який інгібує агрегацію тромбоцитів, повинен відбутися метаболізм клопідогрелю за допомогою ферментів системи цитохрому CYP450. Активний метаболіт клопідогрелю селективно інгібує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором P2Y₁₂ на поверхні тромбоциту та подальшу активацію комплексу глікопротеїну IIb/IIIa під дією АДФ, завдяки чому пригнічується агрегація тромбоцитів. Завдяки необоротному характеру зв'язування тромбоцити, які вступили у взаємодію з клопідогрелем, залишаються під його дією протягом усього свого життя (приблизно 7-10 днів), нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, яка відповідає швидкості оновлення тромбоцитів. Агрегація тромбоцитів, яку викликають інші, крім АДФ, агоністи, також інгібується шляхом блокування ампліфікації активації тромбоцитів за допомогою АДФ, який 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 у 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 тромбоксану А₂, який викликає агрегацію тромбоцитів та вазоконстрикцію. Цей ефект триває протягом усього життя тромбоцитів.

Фармакокінетика.

Ацетилсаліцилова кислота

Абсорбція

Ацетилсаліцилова кислота після абсорбції шляхом гідролізу перетворюється на саліцилову кислоту. Піковий рівень саліцилової кислоти у плазмі крові досягається протягом 1 години після застосування. Таким чином, рівень ацетилсаліцилової кислоти в плазмі крові знаходиться поза межею визначення через 1,5-3 години після застосування лікарського засобу.

Розподіл

Ацетилсаліцилова кислота погано зв'язується з білками плазми крові, вона має низький рівень розподілу (10 л). Її метаболіт, саліцилова кислота, швидко зв'язується з білками плазми крові, 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, у тому числі центральну нервову систему, грудне молоко та тканини плода.

Метаболізм та виведення

Ацетилсаліцилова кислота швидко перетворюється шляхом гідролізу у саліцилову кислоту, період напіввиведення якої при дозах ацетилсаліцилової кислоти 75-100 мг становить 0,3-0,4 години. Саліцилова кислота здебільшого кон'югує в печінці, де утворюється саліцилуринова кислота, феноловий глюкуронід, ациловий глюкуронід та ряд вторинних метаболітів. Період плазмового напіввиведення саліцилової кислоти у складі лікарського засобу КЛОВАСК 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 крові може перевищувати 20 годин. У разі застосування високих доз ацетилсаліцилової кислоти виведення саліцилової кислоти підпорядковується кінетиці нульового порядку (тобто швидкість виведення є постійною відносно концентрації у 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 застосування 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 фармакокінетичної взаємодії малоімовірно.

-

-

Клопідогрель

Всмоктування

Після одноразового та повторного перорального застосування дози 75 мг на добу клопідогрель швидко абсорбується. Середня пікова концентрація клопідогрелю в незміненій формі у плазмі крові (приблизно 2,2-2,5 нг/мл після одноразового перорального застосування дози 75 мг) досягається приблизно через 45 хвилин після застосування. 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: перший – за допомогою естерази з подальшим гідролізом у неактивний метаболіт, який є похідним карбоксильної кислоти (85 % циркулюючих метаболітів), другий – за допомогою різних цитохромів P450. Спочатку у ході метаболізму клопідогрелю утворюється проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. В 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 одноразового застосування клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг показник C_{max} активного метаболіту у 2 рази вищий, ніж після застосування препарату у підтримуючій дозі 75 мг протягом 4 днів. C_{max} досягається приблизно через 30-60 хвилин після застосування лікарського засобу.

Виведення

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

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.

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

-
-

Особливі групи пацієнтів

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

Ниркова недостатність

Після повторного застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу у пацієнтів з тяжким нирковим захворюванням (кліренс креатиніну від 5 до 15 мл/хв) пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було меншим (25 %), ніж у здорових добровольців, однак подовження часу кровотечі було аналогічним з часом кровотечі, що спостерігалось у здорових

добровольців, які приймали 75 мг клопідогрелю на добу. До того ж клінічна переносимість була задовільною в усіх пацієнтів.

Печінкова недостатність

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

Расова приналежність

Переважаючі алелі 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вторинна профілактика атеротромботичних ускладнень у дорослих, які вже приймають клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту.

КЛОВАСК – комбінований лікарський засіб фіксованих доз для продовження терапії у разі:

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу;
- тяжка печінкова недостатність;
- гостра патологічна кровотеча, така як кровотеча з пептичної виразки або внутрішньочерепний крововилив;
- підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), бронхіальна астма, риніт, назальні поліпи. Мастоцитоз, коли застосування ацетилсаліцилової кислоти може викликати тяжкі реакції гіперчутливості (включаючи циркуляторний шок з припливами крові, артеріальну гіпотензію, тахікардію і блювання);
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);

- гострі пептичні виразки;
- геморагічний діатез;
- серцева недостатність тяжкого ступеня;
- одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти та метотрексату у 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 крові);
- 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. Слід з обережністю призначати лікарські засоби, одночасне застосування яких пов'язано з ризиком кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти

Не рекомендується одночасне застосування лікарського засобу КЛОВАСК з пероральними антикоагулянтами, оскільки це може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча призначення клопідогрелю у дозі 75 мг/добу у пацієнтів, які отримували довгострокову терапію варфарином, не змінювало фармакокінетику S-варфарину або міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), одночасне застосування клопідогрелю і варфарину збільшує ризик виникнення кровотеч через незалежний вплив цих препаратів на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa

Лікарський засіб КЛОВАСК слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепарин

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

Тромболітики

Безпека супутнього застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних засобів та гепаринів вивчалась у пацієнтів з гострим

інфарктом міокарда. Частота клінічно значущих кровотеч була аналогічна тій, що спостерігалась у разі одночасного застосування тромболітичних засобів і гепарину з ацетилсаліциловою кислотою (див. розділ «Побічні реакції»). Безпека одночасного застосування комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель та інших тромболітичних засобів офіційно не встановлена, така комбінація потребує обережності (див. розділ «Побічні реакції»).

НПЗЗ

Під час клінічного дослідження, що проводилося за участю здорових добровольців, одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало приховані втрати крові через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Отже, одночасне 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 взаємопосилувальний ефект) підвищується ризик виникнення виразок і шлунково-кишкових кровотеч.

Експериментальні дані свідчать, що ібупрофен може пригнічувати дію низьких доз ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів, коли вони застосовуються одночасно. В одному дослідженні, коли разову дозу ібупрофену 400 мг застосовували протягом 8 годин до або протягом 30 хвилин після застосування дози ацетилсаліцилової кислоти зі швидким вивільненням (81 мг), спостерігалось зниження впливу ацетилсаліцилової кислоти на утворення тромбоксану або агрегацію тромбоцитів. Проте обмеження цих даних, а також статистична недостовірність щодо екстраполяції даних, отриманих *ex vivo*, на клінічні випадки свідчать про те, що не можна зробити однозначних висновків щодо регулярного застосування ібупрофену; у разі ситуативного застосування ібупрофену виникнення клінічно значимого ефекту малоімовірне.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)

СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик виникнення кровотеч, тому застосовувати СІЗЗС одночасно з клопідогрелем слід з обережністю.

Метамізол

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

Інші лікарські засоби, що застосовуються разом з клопідогрелем

Індуктори CYP2C19

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

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

Інгібітори CYP2C19

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

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

Інгібітори протонної помпи

Застосування омепразолу 80 мг 1 раз на добу, який призначався або у той же час, що і клопідогрель, або з інтервалом у 12 годин між застосуванням 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/фармакодинамічної 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 1 раз на добу плазмові концентрації активного метаболіту зменшувалися на 20 % (після застосування навантажувальної дози) і на 14 % (на фоні застосування підтримуючої дози). Це супроводжувалося зниженням інгібування агрегації тромбоцитів на 15 % і на 11 % відповідно. Ці результати вказують на те, що клопідогрель можна застосовувати разом із пантопразолом.

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

Бустерна антиретровірусна терапія

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

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

тромбоцитів.

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

Інші лікарські засоби

Не спостерігалось клінічно значимої фармакодинамічної взаємодії під час одночасного застосування клопідогрелю та атенололу, ніфедипіну або атенололу та ніфедипіну. Більше того, одночасне застосування фенобарбіталу або естрогену не має суттєвого впливу на фармакодинамічну активність клопідогрелю.

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

Дані, одержані в ході досліджень з мікросомами печінки людини, свідчать про те, що карбоксильний метаболіт клопідогрелю може пригнічувати активність цитохрому P4502C9. Це потенційно може призводити до підвищення у плазмі крові концентрації деяких лікарських засобів, таких як фенітоїн та толбутамід, а також НПЗЗ, які метаболізуються за допомогою цитохрому P4502C9. 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 глюкуронідним метаболітом клопідогрелю. Через ризик збільшення концентрацій в плазмі крові, слід з обережністю призначати одночасно клопідогрель і лікарські засоби, які у першу чергу виводяться за рахунок метаболізму CYP2C8 (наприклад, репаглілід, паклітаксел) (див. розділ «Особливості застосування»).

Розувастатин

Було показано, що клопідогрель збільшує експозицію розувастатину у пацієнтів в 1,4 рази (AUC) без впливу на C_{max} після повторного прийому клопідогрелю в дозі 75 мг.

Інші лікарські засоби, що застосовуються одночасно з ацетилсаліциловою кислотою

Урикозуричні засоби (бензопромарон, пробенецид, сульфінпіразон) слід застосовувати з обережністю, оскільки ацетилсаліцилова кислота може знижувати ефективність урикозуричних засобів шляхом конкурентного виведення сечової кислоти.

Метотрексат

Через наявність у складі лікарського засобу КЛОВАСК ацетилсаліцилової кислоти одночасне застосування метотрексату у дозах понад 20 мг/тиждень вимагає обережності у зв'язку з можливістю пригнічення ниркового кліренсу метотрексату, що може призвести до мієлотоксичності.

Тенофовір

Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та НПЗЗ може збільшити ризик

виникнення ниркової недостатності.

Вальпроєва кислота

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

Вакцина проти вітряної віспи

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

Ацетазоламід

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

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

При одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти з дигоксином концентрація останнього в плазмі крові підвищується внаслідок зниження ниркової екскреції.

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

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти спричиняють зниження клубочкової фільтрації внаслідок інгібування вазодилататорного ефекту простагландинів та зниження антигіпертензивного ефекту.

Нікорандил

У пацієнтів, які одночасно застосовують нікорандил і НПЗЗ, зокрема ацетилсаліцилову кислоту і лізину ацетилсаліцилат, існує підвищений ризик виникнення тяжких ускладнень, таких як шлунково-кишкові виразки, перфорація та кровотечі шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші види взаємодій з ацетилсаліциловою кислотою

Повідомлялося також про випадки взаємодії з такими лікарськими засобами, що застосовуються одночасно з ацетилсаліциловою кислотою у більш високих (протизапальних) дозах: інгібітори АПФ, ацетазоламід, протисудомні засоби (фенітоїн та вальпроєва кислота), бета-блокатори, діуретики та пероральні гіпоглікемічні засоби.

Алкоголь

Алкоголь сприяє пошкодженню слизової оболонки ШКТ і пролонгує час кровотечі внаслідок синергізму ацетилсаліцилової кислоти і алкоголю. Пацієнтам слід повідомити про ризик пошкодження оболонки ШКТ і кровотечі при одночасному застосуванні лікарського засобу з алкоголем, особливо якщо вживання алкоголю є хронічним чи значним (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Інші види взаємодії з клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою

Більше ніж 30000 пацієнтів брали участь у клінічних випробуваннях комбінації клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою у підтримуючих дозах, які не перевищували 325 мг, і отримували різноманітні супутні лікарські засоби, у тому числі діуретики, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, холестеринзнижуючі засоби, коронарні вазодилатори, протидіабетичні препарати (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa, без ознак клінічно значимої несприятливої взаємодії.

Окрім інформації щодо взаємодії з окремими лікарськими засобами, яку наведено вище, даних про взаємодію комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель з деякими широко застосовуваними лікарськими засобами, що призначаються пацієнтам з атеротромботичною хворобою, немає, оскільки дослідження не проводилися.

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

Особливості застосування.

Кровотечі та гематологічні розлади

У зв'язку з ризиком розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій при появі 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 лікарський засіб КЛОВАСК є антитромботичним препаратом, до складу якого входять дві діючі речовини, його слід застосовувати з обережністю пацієнтам, 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 глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa, СІЗЗС, потужними індукторами СYP2C19, 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 станом пацієнтів з метою виявлення будь-яких ознак кровотечі, у тому числі прихованої, особливо протягом перших тижнів лікування та/або після інвазивних кардіологічних процедур або хірургічного втручання. Не рекомендується одночасне застосування лікарського засобу КЛОВАСК 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 застосування будь-якого нового лікарського засобу, пацієнти повинні повідомляти лікарів, у тому числі стоматологів, про прийом лікарського засобу КЛОВАСК. У разі передбаченої планової операції, потрібно переглянути необхідність застосування подвійної антитромбоцитарної терапії на користь застосування одного антитромботичного лікарського засобу. У випадку тимчасового припинення антитромбоцитарної терапії, лікарський засіб КЛОВАСК необхідно відмінити за 7 днів до хірургічного втручання.

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

Пацієнтів також слід попередити про можливе збільшення часу, необхідного для зупинки кровотечі, у разі застосування лікарського засобу КЛОВАСК, а також про необхідність повідомляти своєму лікарю про виникнення у них будь-якої незвичної кровотечі (за локалізацією або тривалістю).

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)

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

Набута гемофілія

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

Нещодавно перенесені транзиторна ішемічна атака або інсульт

Було засвідчено, що застосування клопідогрелю в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою у пацієнтів, які 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

У пацієнтів із повільним метаболізмом CYP2C19 при застосуванні клопідогрелю в рекомендованих дозах утворюється менше активного метаболіту та спричиняється менший вплив на функцію тромбоцитів. Існують тести для визначення генотипу CYP2C19 пацієнта.

Оскільки метаболізм клопідогрелю в активний метаболіт відбувається частково за допомогою CYP2C19, застосування лікарських засобів, що пригнічують активність цього ферменту, вірогідно, призводить до зниження рівня активного метаболіту клопідогрелю. Клінічна

значимість такої взаємодії не визначена. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що пригнічують активність CYP2C19 (див. розділи «Фармакокінетика» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вірогідно, що використання лікарських засобів, які індують активність CYP2C19, призведе до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю та може посилити ризик кровотечі. Як запобіжний захід рекомендується уникати спільного застосування потужних індукторів CYP2C19 (див. розділ «Побічні реакції»).

Субстрати CYP2C8

Необхідно з обережністю призначати клопідогрель одночасно 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 на наявність 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 тяжких алергічних реакцій, таких як висип, набряк Квінке або гематологічних реакцій (тромбоцитопенія та 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 відносно перехресної реактивності рекомендується.

Ацетилсаліцилову кислоту слід застосувати із обережністю:

- пацієнтам, які мають в анамнезі бронхіальну астму або алергічні реакції, оскільки вони можуть підвищувати ризик виникнення реакцій підвищеної чутливості;
- пацієнтам з подагрою, оскільки ацетилсаліцилова кислота навіть у низьких дозах може підвищувати концентрацію сечової кислоти;
- дітям (віком до 18 років), оскільки можлива взаємозалежність між застосуванням ацетилсаліцилової кислоти та розвитком синдрому Рея. Синдром Рея – це дуже рідкісне захворювання, що може становити загрозу для життя;
- пацієнтам із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD) через ризик виникнення гемолізу (див. розділ «Побічні реакції»); у таких випадках цей лікарський засіб слід застосовувати під ретельним наглядом лікаря;
- пацієнтам, які зловживають алкоголем. Алкоголь може збільшувати ризик ураження ШКТ при вживанні ацетилсаліцилової кислоти. Пацієнтів слід проконсультувати щодо ризику ураження ШКТ та виникнення кровотечі при вживанні алкоголю на фоні застосування клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти, особливо якщо вживання алкоголю є хронічним або тяжким (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Захворювання ШКТ

З обережністю слід застосовувати лікарський засіб КЛОВАСК пацієнтам, що мають в анамнезі пептичну виразку або гастроуденальну 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 проінформувати про симптоми небажаних ефектів з боку ШКТ та заходи, яких необхідно вжити у разі їх появи.

У пацієнтів, які одночасно приймають нікорандил і НПЗЗ, зокрема ацетилсаліцилову кислоту і лізину ацетилсаліцилат (ЛАС), існує підвищений ризик виникнення тяжких ускладнень, таких як виразкова хвороба, перфорація та кровотечі ШКТ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб також містить гідрогенізовану рицинову олію, що може причиняти розлад шлунка та діарею.

Особливі запобіжні заходи при утилізації

Будь-який невикористаний лікарський препарат або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо клінічного застосування комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель під час вагітності відсутні. Лікарський засіб КЛОВАСК не слід застосовувати протягом I та II триместрів вагітності, крім випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування комбінацією ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель.

Через наявність у складі лікарського засобу КЛОВАСК 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.

-

-

Ацетилсаліцилова кислота

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 застосовується 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 6-го місяця вагітності усі інгібітори синтезу простагландинів можуть спричиняти у плода:

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

у жінки та плода наприкінці вагітності:

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

Годування груддю

Невідомо, чи проникає клопідогрель у грудне молоко.

Встановлено, що ацетилсаліцилова кислота проникає у грудне молоко в обмеженій кількості. Під час застосування лікарського засобу КЛОВАСК слід припинити годування груддю.

Фертильність

Дані щодо впливу комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель на фертильність відсутні.

Дослідження на тваринах показали, що клопідогрель не змінює фертильності.

Невідомо, чи змінює фертильність ацетилсаліцилова кислота.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

-

Дозування

Дорослі та пацієнти літнього віку

Лікарський засіб КЛОВАСК, комбінований препарат фіксованих доз, застосовують після того, як розпочато лікування клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою у вигляді окремих препаратів. Лікарський засіб КЛОВАСК призначають 1 раз на добу.

Пацієнти з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q)

Оптимальну тривалість лікування офіційно не встановлена. Дані клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, максимальний позитивний ефект спостерігався через 3 місяця (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У разі припинення застосування лікарського засобу КЛОВАСК пацієнтам може бути корисно продовження лікування із застосуванням одного антитромботичного лікарського засобу.

Пацієнти з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST

Лікування слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів та продовжувати протягом щонайменше 4 тижнів. Переваги застосування комбінації ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю протягом більше ніж 4 тижні за наявності такого стану не вивчалися (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У разі припинення застосування лікарського засобу КЛОВАСК пацієнтам може бути корисно продовження лікування із застосуванням одного антитромботичного лікарського засобу.

У разі пропуску дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнт має негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнт має прийняти наступну дозу в звичний

запланований час, не подвоюючи дозу.

Фармакогенетика

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

Ниркова недостатність

Лікарський засіб КЛОВАСК протипоказано застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Терапевтичний досвід застосування комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок обмежений (див. розділ «Особливості застосування»). Отже, таким пацієнтам лікарський засіб КЛОВАСК слід призначати з обережністю.

Печінкова недостатність

Лікарський засіб КЛОВАСК протипоказано застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Терапевтичний досвід застосування пацієнтам із захворюваннями печінки помірної тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Отже, таким пацієнтам лікарський засіб КЛОВАСК слід призначати з обережністю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель дітям (віком до 18 років) не встановлені. Не рекомендується призначати лікарський засіб КЛОВАСК цій групі пацієнтів.

Передозування.

Ацетилсаліцилова кислота

Про помірну інтоксикацію свідчать такі симптоми: запаморочення, головний біль, дзвін у вухах, сплутаність свідомості та симптоми з боку ШКТ (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 в результаті пригнічення дихального центру виникає респіраторний ацидоз. Також через присутність саліцилатів виникає метаболічний ацидоз. Враховуючи те, що немовлята та діти молодшого віку часто потрапляють до лікарів на останній стадії інтоксикації, вони зазвичай уже досягають стану ацидозу.

Також можуть з'явитися такі симптоми: гіпертермія та пітливість, що призводить до

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

Передозування комбінованим лікарським засобом із фіксованими дозами ацетилсаліцилової кислоти/клопідогрелю може бути пов'язане з посиленням кровотечі та подальшими геморагічними ускладненнями через фармакологічну активність клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти.

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

У разі застосування 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 підлужування сечі (250 ммоль натрію бікарбонату протягом 3 годин) з контролем рН сечі. У разі тяжкої інтоксикації слід застосовувати гемодіаліз. Інші ознаки інтоксикації лікують симптоматично.

Клопідогрель

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

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

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Оцінка профілю безпеки клопідогрелю була проведена у більш ніж 42000 пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, у тому числі понад 30000 пацієнтів, які отримували лікування клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою одночасно, та понад 9000 пацієнтів, які отримували лікування протягом 1 року або більше. Клінічно значимі побічні реакції, що спостерігалися у 4 обширних дослідженнях: дослідження CAPRIE (у дослідженні порівнювали лікування клопідогрелем у монотерапії з ацетилсаліциловою кислотою) та дослідження CURE, CLARITY та COMMIT (дослідження, у яких порівнювали комбіновану терапію клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою з монотерапією ацетилсаліциловою кислотою) наведені нижче. Загалом клопідогрель у дозуванні 75 мг/добу був подібний до ацетилсаліцилової кислоти у дозуванні 325 мг/добу у дослідженні CAPRIE незалежно від віку, статі та раси. На додаток до досвіду, який був накопичений у клінічних дослідженнях, мали місце спонтанні повідомлення про побічні реакції.

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

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

У дослідженні CURE не було виявлено надмірної кількості великих кровотеч при призначенні комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель протягом 7 днів після коронарного шунтування у пацієнтів, які припинили терапію більш ніж за 5 днів до операції. У пацієнтів, які продовжили терапію протягом 5 днів після шунтування, частота подій склала 9,6 % при терапії комбінацією ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель і 6,3 % для комбінації плацебо/ацетилсаліцилова кислота.

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

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

Нижче наведені дані щодо побічних реакцій, які виникали під час монотерапії клопідогрелем, монотерапії ацетилсаліциловою кислотою або при застосуванні комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель під час клінічних досліджень або повідомлення щодо яких надходили спонтанно.

Небажані реакції класифіковані згідно зі словником стандартизованої медичної термінології MedDRA за системами організму з наступною частотою виникнення: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявною інформацією). В рамках кожного класу систем органів побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія; рідко – нейтропенія, у тому числі тяжка нейтропенія; дуже рідко – тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія; частота невідома – порушення кістково-мозкового кровотворення*, біцитопенія*, гемолітична анемія у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази* (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку серцево-судинної системи: частота невідома – синдром Коуніса (вазоспастична алергічна стенокардія/алергічний інфаркт міокарда) в контексті реакції гіперчутливості до ацетилсаліцилової кислоти* або клопідогрелю**.

З боку імунної системи: дуже рідко – сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна гіперчутливість поміж тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»)**; частота невідома – анафілактичний шок*, посилення алергічних симптомів харчової алергії*, інсуліновий аутоімунний синдром, що може призвести до тяжкої гіпоглікемії, особливо у пацієнтів із підтипом антигену лейкоцитів людини DRA4 (частіше у японців)**.

З боку метаболізму та обміну речовин: частота невідома – гіпоглікемія*, подагра* (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки: дуже рідко – галюцинації, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: нечасто – внутрішньочерепні кровотечі (за повідомленнями деякі випадки були летальні), головний біль, парестезія, запаморочення; дуже рідко – порушення смакових відчуттів, агевзія.

З боку органів зору: нечасто – очні крововиливи (кон'юнктивальні, окулярні, ретинальні).

З боку органів слуху: рідко – вертиго, частота невідома – втрата слуху*, дзвін у вухах*.

З боку судин: часто – гематоми, дуже рідко – серйозні крововиливи, кровотечі з операційної рани, васкуліт; дуже рідко – гіпотензія; частота невідома – пурпура Шенлейна-Геноха*.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – носова кровотеча; дуже рідко – кровотечі з дихального тракту (кровохаркання, легенева кровотеча), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія; частота невідома – некардіогенний набряк легень при тривалому застосуванні препарату та у рамках гіперчутливості на ацетилсаліцилову кислоту*.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – шлунково-кишкові кровотечі, діарея, біль у животі, диспепсія; нечасто – виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, здуття живота; рідко – ретроперитоніальні кровотечі; дуже рідко – шлунково-кишкові та ретроперитоніальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, коліт (у тому числі виразковий або лімфоцитарний), стоматит; частота невідома – розлади з боку верхніх відділів ШКТ (езофагіт, виразка стравоходу, перфорація, ерозивний гастрит, ерозивний дуоденіт, гастродуоденальна виразка/перфорація)*, розлади з боку нижніх відділів ШКТ (виразка тонкого кишківника (тонкої кишки та клубової кишки) і товстого кишківника (ободової кишки та прямої кишки), коліт і перфорація кишківника)*, симптоми з боку верхніх відділів ШКТ*, такі як, біль у шлунку (див. розділ «Особливості застосування»), пов'язані із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти шлунково-кишкові реакції можуть супроводжуватися (або ні) кровотечею і можуть виникати на фоні застосування будь-якої дози ацетилсаліцилової кислоти і у пацієнтів з наявністю або відсутністю попереджувальної симптоматики чи серйозних шлунково-кишкових подій в анамнезі*, гострий панкреатит в рамках реакції гіперчутливості на ацетилсаліцилову кислоту*.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – гостра печінкова недостатність, гепатит, відхилення від норми з боку показників функції печінки; частота невідома – ураження печінки, переважно гепатоцелюлярне*, підвищення рівнів печінкових ферментів*, хронічний гепатит*.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – поява синців, нечасто – висипання, свербіж, крововиливи у шкіру (пурпура); дуже рідко – бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоневротичний набряк, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системною симптоматикою (DRESS-синдром), еритематозне чи ексfolіативне висипання, кропив'янка, екзема, червоний плаский лишай; частота невідома – фіксована еритема*.

З боку кістково-м'язової системи: дуже рідко – кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – гематурія; дуже рідко – гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові; частота невідома – ниркова недостатність*, гостра ниркова недостатність (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, серцевою декомпенсацією, нефротичним синдромом або одночасним застосуванням діуретиків)*.

Загальні розлади та порушення у місці введення: часто – кровотеча в місці проколювання; дуже рідко – лихоманка; частота невідома – набряки*.

Лабораторні показники: нечасто – збільшення часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів, зниження кількості тромбоцитів.

З боку репродуктивної системи: рідко – гінекомастія.

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

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

-

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу можна за телефоном 38(050) 309-83-54 (цілодобово).

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 капсул у блістері, по 4 блістери у пачці з картону.

Або по 7 капсул у блістері, по 8 блістерів у пачці з картону.

Або по 28 капсул у банці, по 1 банці у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (відповідальний за випуск серії, не включаючи контроль/випробування серії)

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, 5.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛОВАСК

(CLOVASK)

Склад:

діючі речовини: кислота ацетилсаліцилова, клопідогрель (acetylsalicylic acid, clopidogrel);

1 капсула містить кислоти ацетилсаліцилової 75 мг та клопідогрелю (у вигляді клопідогрелю гідросульфату) 75 мг;

допоміжні речовини:

для таблеток кислоти ацетилсаліцилової: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, тальк, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), кремнію діоксид колоїдний безводний, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), кислота лимонна безводна;

для таблеток клопідогрелю: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, тальк, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), кремнію діоксид колоїдний безводний, заліза оксид (E 172), олія рицинова гідрогенізована;

капсула (корпус та кришечка): желатин, вода, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорі, тверді желатинові капсули білого або майже білого кольору, які містять одну таблетку ацетилсаліцилової кислоти, вкриту плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору та дві таблетки клопідогрелю, вкриті плівковою оболонкою, жовто-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Клопідогрель належить до проліків, один з його метаболітів є інгібітором агрегації тромбоцитів. Для утворення активного метаболіту, який інгібує агрегацію тромбоцитів, повинен відбутися метаболізм клопідогрелю за допомогою ферментів системи цитохрому СYP450. Активний

метаболіт клопідогрелю селективно інгібує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором P2Y₁₂ на поверхні тромбоциту та подальшу активацію комплексу глікопротеїну ІІb/ІІІа під дією АДФ, завдяки чому пригнічується агрегація тромбоцитів. Завдяки необоротному характеру зв'язування тромбоцити, які вступили у взаємодію з клопідогрелем, залишаються під його дією протягом усього свого життя (приблизно 7-10 днів), нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, яка відповідає швидкості оновлення тромбоцитів. Агрегація тромбоцитів, яку викликають інші, крім АДФ, агоністи, також інгібується шляхом блокування ампліфікації активації тромбоцитів за допомогою АДФ, який вивільняється.

Оскільки активний метаболіт утворюється за допомогою ферментів системи цитохрому СYP450, а деякі з них є поліморфними або пригнічуються іншими лікарськими засобами, не у всіх пацієнтів відбувається відповідне пригнічення тромбоцитів.

Фармакодинамічні ефекти

Повторне застосування клопідогрелю у 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 тромбоксану А₂, який викликає агрегацію тромбоцитів та вазоконстрикцію. Цей ефект триває протягом усього життя тромбоцитів.

Фармакокінетика.

Ацетилсаліцилова кислота

Абсорбція

Ацетилсаліцилова кислота після абсорбції шляхом гідролізу перетворюється на саліцилову кислоту. Піковий рівень саліцилової кислоти у плазмі крові досягається протягом 1 години після застосування. Таким чином, рівень ацетилсаліцилової кислоти в плазмі крові знаходиться поза межею визначення через 1,5-3 години після застосування лікарського засобу.

Розподіл

Ацетилсаліцилова кислота погано зв'язується з білками плазми крові, вона має низький рівень розподілу (10 л). Її метаболіт, саліцилова кислота, швидко зв'язується з білками плазми крові, 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, у тому числі центральну нервову систему, грудне молоко та тканини плода.

Метаболізм та виведення

Ацетилсаліцилова кислота швидко перетворюється шляхом гідролізу у саліцилову кислоту, період напіввиведення якої при дозах ацетилсаліцилової кислоти 75-100 мг становить 0,3-0,4 години. Саліцилова кислота здебільшого кон'югує в печінці, де утворюється саліцилуринова

кислота, феноловий глюкуронід, ациловий глюкуронід та ряд вторинних метаболітів. Період плазматичного напіввиведення саліцилової кислоти у складі лікарського засобу КЛОВАСК 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 крові може перевищувати 20 годин. У разі застосування високих доз ацетилсаліцилової кислоти виведення саліцилової кислоти підпорядковується кінетиці нульового порядку (тобто швидкість виведення є постійною відносно концентрації у 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 застосування 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 фармакокінетичної взаємодії малоймовірно.

-

-

Клопідогрель

Всмоктування

Після одноразового та повторного перорального застосування дози 75 мг на добу клопідогрель швидко абсорбується. Середня пікова концентрація клопідогрелю в незміненій формі у плазмі крові (приблизно 2,2–2,5 нг/мл після одноразового перорального застосування дози 75 мг) досягається приблизно через 45 хвилин після застосування. 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: перший – за допомогою естерази з подальшим гідролізом у неактивний метаболіт, який є похідним карбоксильної кислоти (85 % циркулюючих метаболітів), другий – за допомогою різних цитохромів P450. Спочатку у ході метаболізму клопідогрелю утворюється проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. В 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 одноразового застосування клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг показник C_{\max} активного метаболіту у 2 рази вищий, ніж після застосування препарату у підтримуючій дозі 75 мг протягом 4 днів. C_{\max} досягається приблизно через 30–60 хвилин після застосування лікарського засобу.

Виведення

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

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.

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

-

-

Особливі групи пацієнтів

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

Ниркова недостатність

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

Печінкова недостатність

Після повторного застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу протягом 10 днів пацієнтами

з тяжкою печінковою недостатністю пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було аналогічним з тим, що спостерігалось у здорових добровольців. Середнє збільшення часу кровотечі у двох групах також було аналогічним.

Расова приналежність

Переважають алелі 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вторинна профілактика атеротромботичних ускладнень у дорослих, які вже приймають клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту.

КЛОВАСК – комбінований лікарський засіб фіксованих доз для продовження терапії у разі:

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу;
- тяжка печінкова недостатність;
- гостра патологічна кровотеча, така як кровотеча з пептичної виразки або внутрішньочерепний крововилив;
- підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), бронхіальна астма, риніт, назальні поліпи. Мастоцитоз, коли застосування ацетилсаліцилової кислоти може викликати тяжкі реакції гіперчутливості (включаючи циркуляторний шок з припливами крові, артеріальну гіпотензію, тахікардію і блювання);
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- гострі пептичні виразки;
- геморагічний діатез;
- серцева недостатність тяжкого ступеня;

- одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти та метотрексату у 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 крові);
- 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. Слід з обережністю призначати лікарські засоби, одночасне застосування яких пов'язано з ризиком кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти

Не рекомендується одночасне застосування лікарського засобу КЛОВАСК з пероральними антикоагулянтами, оскільки це може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча призначення клопідогрелю у дозі 75 мг/добу у пацієнтів, які отримували довгострокову терапію варфарином, не змінювало фармакокінетику S-варфарину або міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), одночасне застосування клопідогрелю і варфарину збільшує ризик виникнення кровотеч через незалежний вплив цих препаратів на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa

Лікарський засіб КЛОВАСК слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепарин

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

Тромболітики

Безпека супутнього застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних засобів та гепаринів вивчалась у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Частота клінічно значущих кровотеч була аналогічна тій, що спостерігалась у разі одночасного застосування тромболітичних засобів і гепарину з ацетилсаліциловою кислотою (див. розділ «Побічні реакції»). Безпека одночасного застосування комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель та інших тромболітичних засобів офіційно не встановлена, така комбінація потребує обережності (див. розділ «Побічні

реакції»).

НПЗЗ

Під час клінічного дослідження, що проводилося за участю здорових добровольців, одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало приховані втрати крові через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Отже, одночасне 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 ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів, коли вони застосовуються одночасно. В одному дослідженні, коли разову дозу ібупрофену 400 мг застосовували протягом 8 годин до або протягом 30 хвилин після застосування дози ацетилсаліцилової кислоти зі швидким вивільненням (81 мг), спостерігалось зниження впливу ацетилсаліцилової кислоти на утворення тромбоксану або агрегацію тромбоцитів. Проте обмеження цих даних, а також статистична недостовірність щодо екстраполяції даних, отриманих *ex vivo*, на клінічні випадки свідчать про те, що не можна зробити однозначних висновків щодо регулярного застосування ібупрофену; у разі ситуативного застосування ібупрофену виникнення клінічно значимого ефекту малоімовірне.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)

СІЗЗС впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик виникнення кровотеч, тому застосовувати СІЗЗС одночасно з клопідогрелем слід з обережністю.

Метамізол

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

Інші лікарські засоби, що застосовуються разом з клопідогрелем

Індуктори CYP2C19

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

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

Інгібітори CYP2C19

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

взаємодії не визначена. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, які сильно або помірно пригнічують активність CYP2C19 (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

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

Інгібітори протонної помпи

Застосування омепразолу 80 мг 1 раз на добу, який призначався або у той же час, що і клопідогрель, або з інтервалом у 12 годин між застосуванням 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/фармакодинамічної 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 1 раз на добу плазмові концентрації активного метаболіту зменшувалися на 20 % (після застосування навантажувальної дози) і на 14 % (на фоні застосування підтримуючої дози). Це супроводжувалося зниженням інгібування агрегації тромбоцитів на 15 % і на 11 % відповідно. Ці результати вказують на те, що клопідогрель можна застосовувати разом із пантопразолом.

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

Бустерна антиретровірусна терапія

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

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

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

Інші лікарські засоби

Не спостерігалось клінічно значимої фармакодинамічної взаємодії під час одночасного застосування клопідогрелю та атенололу, ніфедипіну або атенололу та ніфедипіну. Більше того, одночасне застосування фенобарбіталу або естрогену не має суттєвого впливу на фармакодинамічну активність клопідогрелю.

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

Дані, одержані в ході досліджень з мікросомами печінки людини, свідчать про те, що карбоксильний метаболіт клопідогрелю може пригнічувати активність цитохрому P4502C9. Це потенційно може призводити до підвищення у плазмі крові концентрації деяких лікарських засобів, таких як фенітоїн та толбутамід, а також НПЗЗ, які метаболізуються за допомогою цитохрому P4502C9. 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 глюкуронідним метаболітом клопідогрелю. Через ризик збільшення концентрацій в плазмі крові, слід з обережністю призначати одночасно клопідогрель і лікарські засоби, які у першу чергу виводяться за рахунок метаболізму CYP2C8 (наприклад, репаглілід, паклітаксел) (див. розділ «Особливості застосування»).

Розувастатин

Було показано, що клопідогрель збільшує експозицію розувастатину у пацієнтів в 1,4 рази (AUC) без впливу на C_{max} після повторного прийому клопідогрелю в дозі 75 мг.

Інші лікарські засоби, що застосовуються одночасно з ацетилсаліциловою кислотою

Урикозуричні засоби (бензопромарон, пробенецид, сульфінпіразон) слід застосовувати з обережністю, оскільки ацетилсаліцилова кислота може знижувати ефективність урикозуричних засобів шляхом конкурентного виведення сечової кислоти.

Метотрексат

Через наявність у складі лікарського засобу КЛОВАСК ацетилсаліцилової кислоти одночасне застосування метотрексату у дозах понад 20 мг/тиждень вимагає обережності у зв'язку з можливістю пригнічення ниркового кліренсу метотрексату, що може призвести до мієлотоксичності.

Тенофовір

Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та НПЗЗ може збільшити ризик виникнення ниркової недостатності.

Вальпроєва кислота

Одночасне застосування саліцилатів і вальпроєвої кислоти може привести до зниження зв'язування останньої з білками та інгібування її метаболізму, що призводить до підвищення

рівнів загальної та вільної вальпроєвої кислоти в сироватці крові. При одночасному застосуванні з вальпроєвою кислотою ацетилсаліцилова кислота витісняє її зі зв'язку із протеїнами плазми, підвищуючи токсичність останньої.

Вакцина проти вітряної віспи

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

Ацетазоламід

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

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

При одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти з дигоксином концентрація останнього в плазмі крові підвищується внаслідок зниження ниркової екскреції.

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

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти спричиняють зниження клубочкової фільтрації внаслідок інгібування вазодилататорного ефекту простагландинів та зниження антигіпертензивного ефекту.

Нікорандил

У пацієнтів, які одночасно застосовують нікорандил і НПЗЗ, зокрема ацетилсаліцилову кислоту і лізину ацетилсаліцилат, існує підвищений ризик виникнення тяжких ускладнень, таких як шлунково-кишкові виразки, перфорація та кровотечі шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші види взаємодій з ацетилсаліциловою кислотою

Повідомлялося також про випадки взаємодії з такими лікарськими засобами, що застосовуються одночасно з ацетилсаліциловою кислотою у більш високих (протизапальних) дозах: інгібітори АПФ, ацетазоламід, протисудомні засоби (фенітоїн та вальпроєва кислота), бета-блокатори, діуретики та пероральні гіпоглікемічні засоби.

Алкоголь

Алкоголь сприяє пошкодженню слизової оболонки ШКТ і пролонгує час кровотечі внаслідок синергізму ацетилсаліцилової кислоти і алкоголю. Пацієнтам слід повідомити про ризик пошкодження оболонки ШКТ і кровотечі при одночасному застосуванні лікарського засобу з алкоголем, особливо якщо вживання алкоголю є хронічним чи значним (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Інші види взаємодії з клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою

Більше ніж 30000 пацієнтів брали участь у клінічних випробуваннях комбінації клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою у підтримуючих дозах, які не перевищували 325 мг, і отримували різноманітні супутні лікарські засоби, у тому числі діуретики, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, холестеринзнижуючі засоби, коронарні вазодилатори, протидіабетичні препарати (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa, без ознак клінічно значимої несприятливої взаємодії.

Окрім інформації щодо взаємодії з окремими лікарськими засобами, яку наведено вище, даних про взаємодію комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель з деякими широко застосовуваними лікарськими засобами, що призначаються пацієнтам з атеротромботичною хворобою, немає, оскільки дослідження не проводилися.

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

Особливості застосування.

Кровотечі та гематологічні розлади

У зв'язку з ризиком розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій при появі 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 лікарський засіб КЛОВАСК є антитромботичним препаратом, до складу якого входять дві діючі речовини, його слід застосовувати з обережністю пацієнтам, 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 глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa, СІЗЗС, потужними індукторами СYP2C19, 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 станом пацієнтів з метою виявлення будь-яких ознак кровотечі, у тому числі прихованої, особливо протягом перших тижнів лікування та/або після інвазивних кардіологічних процедур або хірургічного втручання. Не рекомендується одночасне застосування лікарського засобу КЛОВАСК 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 застосування будь-якого нового лікарського засобу, пацієнти повинні повідомляти лікарів, у тому числі стоматологів, про прийом лікарського засобу КЛОВАСК. У разі передбаченої планової операції, потрібно переглянути необхідність застосування подвійної антитромбоцитарної терапії на користь застосування одного антитромботичного лікарського засобу. У випадку тимчасового

припинення антитромбоцитарної терапії, лікарський засіб КЛОВАСК необхідно відмінити за 7 днів до хірургічного втручання.

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

Пацієнтів також слід попередити про можливе збільшення часу, необхідного для зупинки кровотечі, у разі застосування лікарського засобу КЛОВАСК, а також про необхідність повідомляти своєму лікарю про виникнення у них будь-якої незвичної кровотечі (за локалізацією або тривалістю).

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)

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

Набута гемофілія

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

Нещодавно перенесені транзиторна ішемічна атака або інсульт

Було засвідчено, що застосування клопідогрелю в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою у пацієнтів, які 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

У пацієнтів із повільним метаболізмом CYP2C19 при застосуванні клопідогрелю в рекомендованих дозах утворюється менше активного метаболіту та спричиняється менший вплив на функцію тромбоцитів. Існують тести для визначення генотипу CYP2C19 пацієнта.

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

Вірогідно, що використання лікарських засобів, які індують активність CYP2C19, призведе до

підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю та може посилити ризик кровотечі. Як запобіжний захід рекомендується уникати спільного застосування потужних індукторів CYP2C19 (див. розділ «Побічні реакції»).

Субстрати CYP2C8

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

Перехресна реактивність поміж тієнопіридинів

Пацієнтів слід перевірити на наявність 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 тяжких алергічних реакцій, таких як висип, набряк Квінке або гематологічних реакцій (тромбоцитопенія та 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 відносно перехресної реактивності рекомендується.

Ацетилсаліцилову кислоту слід застосувати із обережністю:

- пацієнтам, які мають в анамнезі бронхіальну астму або алергічні реакції, оскільки вони можуть підвищувати ризик виникнення реакцій підвищеної чутливості;
- пацієнтам з подагрою, оскільки ацетилсаліцилова кислота навіть у низьких дозах може підвищувати концентрацію сечової кислоти;
- дітям (віком до 18 років), оскільки можлива взаємозалежність між застосуванням ацетилсаліцилової кислоти та розвитком синдрому Рея. Синдром Рея – це дуже рідкісне захворювання, що може становити загрозу для життя;
- пацієнтам із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD) через ризик виникнення гемолізу (див. розділ «Побічні реакції»); у таких випадках цей лікарський засіб слід застосовувати під ретельним наглядом лікаря;
- пацієнтам, які зловживають алкоголем. Алкоголь може збільшувати ризик ураження ШКТ при вживанні ацетилсаліцилової кислоти. Пацієнтів слід проконсультувати щодо ризику ураження ШКТ та виникнення кровотечі при вживанні алкоголю на фоні застосування клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти, особливо якщо вживання алкоголю є хронічним або тяжким (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Захворювання ШКТ

З обережністю слід застосовувати лікарський засіб КЛОВАСК 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

проінформувати про симптоми небажаних ефектів з боку ШКТ та заходи, яких необхідно вжити у разі їх появи.

У пацієнтів, які одночасно приймають нікорандил і НПЗЗ, зокрема ацетилсаліцилову кислоту і лізину ацетилсаліцилат (ЛАС), існує підвищений ризик виникнення тяжких ускладнень, таких як виразкова хвороба, перфорація та кровотечі ШКТ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб також містить гідрогенізовану рицинову олію, що може причиняти розлад шлунка та діарею.

Особливі запобіжні заходи при утилізації

Будь-який невикористаний лікарський препарат або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо клінічного застосування комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель під час вагітності відсутні. Лікарський засіб КЛОВАСК не слід застосовувати протягом I та II триместрів вагітності, крім випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування комбінацією ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель.

Через наявність у складі лікарського засобу КЛОВАСК 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.

-

-

Ацетилсаліцилова кислота

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 зростав 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 застосовується 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 6-го місяця вагітності усі інгібітори синтезу простагландинів можуть спричиняти у плода:

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

у жінки та плода наприкінці вагітності:

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

Годування груддю

Невідомо, чи проникає клопідогрель у грудне молоко.

Встановлено, що ацетилсаліцилова кислота проникає у грудне молоко в обмеженій кількості. Під час застосування лікарського засобу КЛОВАСК слід припинити годування груддю.

Фертильність

Дані щодо впливу комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель на фертильність відсутні.

Дослідження на тваринах показали, що клопідогрель не змінює фертильності.

Невідомо, чи змінює фертильність ацетилсаліцилова кислота.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

-

Дозування

Дорослі та пацієнти літнього віку

Лікарський засіб КЛОВАСК, комбінований препарат фіксованих доз, застосовують після того, як розпочато лікування клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою у вигляді окремих препаратів. Лікарський засіб КЛОВАСК призначають 1 раз на добу.

Пацієнти з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q)

Оптимальну тривалість лікування офіційно не встановлена. Дані клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, максимальний позитивний ефект спостерігався через 3 місяця (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У разі припинення застосування лікарського засобу КЛОВАСК пацієнтам може бути корисно продовження лікування із застосуванням одного антитромботичного лікарського засобу.

Пацієнти з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST

Лікування слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів та продовжувати протягом щонайменше 4 тижнів. Переваги застосування комбінації ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю протягом більше ніж 4 тижні за наявності такого стану не вивчалися (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У разі припинення застосування лікарського засобу КЛОВАСК пацієнтам може бути корисно продовження лікування із застосуванням одного антитромботичного лікарського засобу.

У разі пропуску дози:

- якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнт має негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час;
- якщо минуло більше 12 годин, пацієнт має прийняти наступну дозу в звичний запланований час, не подвоюючи дозу.

Фармакогенетика

Знижений CYP2C19-опосередкований метаболізм зумовлює зменшення ефекту дії

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

Ниркова недостатність

Лікарський засіб КЛОВАСК протипоказано застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Терапевтичний досвід застосування комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок обмежений (див. розділ «Особливості застосування»). Отже, таким пацієнтам лікарський засіб КЛОВАСК слід призначати з обережністю.

Печінкова недостатність

Лікарський засіб КЛОВАСК протипоказано застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Терапевтичний досвід застосування пацієнтам із захворюваннями печінки помірної тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Отже, таким пацієнтам лікарський засіб КЛОВАСК слід призначати з обережністю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель дітям (віком до 18 років) не встановлені. Не рекомендується призначати лікарський засіб КЛОВАСК цій групі пацієнтів.

Передозування.

Ацетилсаліцилова кислота

Про помірну інтоксикацію свідчать такі симптоми: запаморочення, головний біль, дзвін у вухах, сплутаність свідомості та симптоми з боку ШКТ (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 в результаті пригнічення дихального центру виникає респіраторний ацидоз. Також через присутність саліцилатів виникає метаболічний ацидоз. Враховуючи те, що немовлята та діти молодшого віку часто потрапляють до лікарів на останній стадії інтоксикації, вони зазвичай уже досягають стану ацидозу.

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

Передозування комбінованим лікарським засобом із фіксованими дозами ацетилсаліцилової кислоти/клопідогрелю може бути пов'язане з посиленням кровотечі та подальшими геморагічними ускладненнями через фармакологічну активність клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти.

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

У разі застосування 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 підлужування сечі (250 ммоль натрію бікарбонату протягом 3 годин) з контролем рН сечі. У разі тяжкої інтоксикації слід застосовувати гемодіаліз. Інші ознаки інтоксикації лікують симптоматично.

Клопідогрель

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

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

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Оцінка профілю безпеки клопідогрелю була проведена у більш ніж 42000 пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, у тому числі понад 30000 пацієнтів, які отримували лікування клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою одночасно, та понад 9000 пацієнтів, які отримували лікування протягом 1 року або більше. Клінічно значимі побічні реакції, що спостерігалися у 4 обширних дослідженнях: дослідження CAPRIE (у дослідженні порівнювали лікування клопідогрелем у монотерапії з ацетилсаліциловою кислотою) та дослідження CURE, CLARITY та COMMIT (дослідження, у яких порівнювали комбіновану терапію клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою з монотерапією ацетилсаліциловою кислотою) наведені нижче. Загалом клопідогрель у дозуванні 75 мг/добу був подібний до ацетилсаліцилової кислоти у дозуванні 325 мг/добу у дослідженні CAPRIE незалежно від віку, статі та раси. На додаток до досвіду, який був накопичений у клінічних дослідженнях, мали місце спонтанні повідомлення про побічні реакції.

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

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

У дослідженні CURE не було виявлено надмірної кількості великих кровотеч при призначенні

комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель протягом 7 днів після коронарного шунтування у пацієнтів, які припинили терапію більш ніж за 5 днів до операції. У пацієнтів, які продовжили терапію протягом 5 днів після шунтування, частота подій склала 9,6 % при терапії комбінацією ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель і 6,3 % для комбінації плацебо/ацетилсаліцилова кислота.

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

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

Нижче наведені дані щодо побічних реакцій, які виникали під час монотерапії клопідогрелем, монотерапії ацетилсаліциловою кислотою або при застосуванні комбінації ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель під час клінічних досліджень або повідомлення щодо яких надходили спонтанно.

Небажані реакції класифіковані згідно зі словником стандартизованої медичної термінології MedDRA за системами організму з наступною частотою виникнення: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявною інформацією). В рамках кожного класу систем органів побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія; рідко – нейтропенія, у тому числі тяжка нейтропенія; дуже рідко – тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія; частота невідома – порушення кістково-мозкового кровотворення*, біцитопенія*, гемолітична анемія у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази* (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку серцево-судинної системи: частота невідома – синдром Коуніса (вазоспастична алергічна стенокардія/алергічний інфаркт міокарда) в контексті реакції гіперчутливості до ацетилсаліцилової кислоти* або клопідогрелю**.

З боку імунної системи: дуже рідко – сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна гіперчутливість поміж тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»)**; частота невідома – анафілактичний шок*, посилення алергічних симптомів харчової алергії*, інсуліновий аутоімунний синдром, що може призвести до тяжкої гіпоглікемії, особливо у пацієнтів із підтипом антигену лейкоцитів людини DRA4 (частіше у японців)**.

З боку метаболізму та обміну речовин: частота невідома – гіпоглікемія*, подагра* (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки: дуже рідко – галюцинації, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: нечасто – внутрішньочерепні кровотечі (за повідомленнями деякі випадки були летальні), головний біль, парестезія, запаморочення; дуже рідко –

порушення смакових відчуттів, агевзія.

З боку органів зору: нечасто – очні крововиливи (кон'юнктивальні, окулярні, ретинальні).

З боку органів слуху: рідко – вертиго, частота невідома – втрата слуху*, дзвін у вухах*.

З боку судин: часто – гематоми, дуже рідко – серйозні крововиливи, кровотечі з операційної рани, васкуліт; дуже рідко – гіпотензія; частота невідома – пурпура Шенлейна-Геноха*.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – носова кровотеча; дуже рідко – кровотечі з дихального тракту (кровохаркання, легенева кровотеча), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія; частота невідома – некардіогенний набряк легень при тривалому застосуванні препарату та у рамках гіперчутливості на ацетилсаліцилову кислоту*.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – шлунково-кишкові кровотечі, діарея, біль у животі, диспепсія; нечасто – виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, здуття живота; рідко – ретроперитоніальні кровотечі; дуже рідко – шлунково-кишкові та ретроперитоніальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, коліт (у тому числі виразковий або лімфоцитарний), стоматит; частота невідома – розлади з боку верхніх відділів ШКТ (езофагіт, виразка стравоходу, перфорація, ерозивний гастрит, ерозивний дуоденіт, гастродуоденальна виразка/перфорація)*, розлади з боку нижніх відділів ШКТ (виразка тонкого кишківника (тонкої кишки та клубової кишки) і товстого кишківника (ободової кишки та прямої кишки), коліт і перфорація кишківника)*, симптоми з боку верхніх відділів ШКТ*, такі як, біль у шлунку (див. розділ «Особливості застосування»), пов'язані із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти шлунково-кишкові реакції можуть супроводжуватися (або ні) кровотечею і можуть виникати на фоні застосування будь-якої дози ацетилсаліцилової кислоти і у пацієнтів з наявністю або відсутністю попереджувальної симптоматики чи серйозних шлунково-кишкових подій в анамнезі*, гострий панкреатит в рамках реакції гіперчутливості на ацетилсаліцилову кислоту*.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – гостра печінкова недостатність, гепатит, відхилення від норми з боку показників функції печінки; частота невідома – ураження печінки, переважно гепатоцелюлярне*, підвищення рівнів печінкових ферментів*, хронічний гепатит*.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – поява синців, нечасто – висипання, свербіж, крововиливи у шкіру (пурпура); дуже рідко – 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; частота невідома – фіксована еритема*.

З боку кістково-м'язової системи: дуже рідко – кістково-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – гематурія; дуже рідко – гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові; частота невідома – ниркова недостатність*, гостра ниркова недостатність (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, серцевою декомпенсацією, нефротичним синдромом або одночасним

застосуванням діуретиків)*.

Загальні розлади та порушення у місці введення: часто – кровотеча в місці проколювання; дуже рідко – лихоманка; частота невідома – набряки*.

Лабораторні показники: нечасто – збільшення часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів, зниження кількості тромбоцитів.

З боку репродуктивної системи: рідко – гінекомастія.

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

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

-

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу можна за телефоном 38(050) 309-83-54 (цілодобово).

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 капсул у блістері, по 4 блістери у пачці з картону.

Або по 7 капсул у блістері, по 8 блістерів у пачці з картону.

Або по 28 капсул у банці, по 1 банці у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (виробнича дільниця)

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 93400, Луганська обл., м. Северодонецьк, вул. Промислова, буд. 24-в