

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2020 ж. « 19 » 08
№N031423 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

Ко-Плавикс®

Саудалық атауы

Ко-Плавикс®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Жоқ

Дәрілік түрі, дозасы

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 75 мг/100 мг

Фармакотерапиялық тобы

Қан және қан түзу ағзалары. Тромбозға қарсы препараттар. Тромбоциттер агрегациясының тежегіштері, гепаринді қоспағанда. Біріктірілімдер
АТХ коды В01АС30

Қолданылуы

Клопидогрел де, ацетилсалицил қышқылын да (АСК) алып жүрген ересек пациенттердегі атеротромбоздық оқиғалардың екіншілік профилактикасы. Ко-Плавикс® емдеуді жалғастыру үшін өзінің құрамына кіретін белсенді заттардың бекітілген дозаларымен біріктірілген дәрілік препарат болып табылады:

- ST сегментінің көтерілуінсіз жедел ағымды коронарлық синдром (тұрақсыз стенокардия немесе Q тішесінсіз миокард инфарктісі), тері арқылы коронарлық араласу барысында стенттеу жүргізілген пациенттерді қоса
- дәрі-дәрмекпен емделіп жүрген және тромболитикалық ем жүргізуге болатын ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісі бар пациенттерде.

Қолданудың басталуына дейін қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

Дәрілік препараттың екі компонентінің де болуына байланысты, Ко-Плавикс® келесі жағдайларда қарсы көрсетілімді:

- белсенді заттарға немесе қосымша заттардың кез келгеніне жоғары сезімталдық
- бауыр функциясының ауыр бұзылуы
- жедел патологиялық қан кету, мысалы, пептидтік ойық жарадан немесе бассүйекішілік қан құйылу.

Бұдан бөлек, АСК болуына байланысты, препарат келесі жағдайларда қарсы көрсетілімді:

- қабынуға қарсы стероидты емес дәрілерге (ҚҚСД) жоғары сезімталдық және демікпе, ринит синдромы және мұрын полиптері
- АСК қолдану аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакцияларын туғызуы мүмкін бұрыннан бар мастоцитоз (қан кернеумен болатын айналымдық шокты, гипотензия, тахикардия және құсуды қоса)
- бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (креатинин клиренсі <30 мл/мин)
- жүктіліктің үшінші триместрі.

Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары

Қан кетулер және гематологиялық бұзылулар

Емделу кезінде қан кету және гематологиялық жағымсыз реакциялар қаупіне байланысты, қан кетуді көрсететін клиникалық симптомдар пайда болғанда кейінгі қалдырмай қан талдауын жасау және/немесе басқа да тиісті талдаулар жасау қажет. Ко-Плавикс® екі еселенген антитромбоцитарлық дәрі ретінде жарақаттан, хирургиялық операциядан кейін немесе басқа патологиялық жай-күйлерде қан кетудің күшею қаупіне бейім науқастарда, сондай-ақ ЦОГ-2 тежегіштерін, гепарин, Пв/Ша гликопротеин тежегіштерін, серотонинді кері қармайтын селективті тежегіштерді (СКҚСТ) немесе тромболитиктерді қоса, басқа ҚҚСД-мен немесе пентоксифиллин сияқты қан кету қаупімен байланысты басқа дәрілік препараттармен ем жүргізілетін науқастарда сақтықпен қолданылу керек. Науқастарды, әсіресе, емдеудің алғашқы апталарында және/немесе жүрекке инвазиялық емшаралар жасаудан немесе хирургиялық араласудан кейін, жасырын қан кетуді қоса, қан кетудің кез келген белгілері тұрғысынан мұқият қадағалау қажет. Ко-Плавикс ішуге арналған антикоагулянттармен бірге қолдануға ұсынылмайды, өйткені бұл қан кету қарқынын күшейтуі мүмкін.

Кез келген жоспарланған хирургиялық операцияның және кез келген жаңа дәрілік препаратты қабылдаудың алдында науқастар өздерінің Ко-Плавикс® қабылдап жүргенін дәрігерлер мен стоматологтарға ескерту керек. Егер элективті операция мәселесі қаралатын болса, екі еселенген антитромбоцитарлық емнің қажеттілігі жөніндегі мәселеге көңіл бөлу және бір антитромбоцитарлық агентті қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.

Егер науқас антитромбоцитарлық емді уақытша тоқтату керек болса, Ко-Плавикс қабылдауды операциядан 7 күн бұрын тоқтату керек.

Ко-Плавикс® қан кету уақытын ұзартады және қан кетудің (әсіресе, асқазан-ішектік және көзішілік) дамуына бейімдейтін зақымданулары бар науқастарда абайлап қолданылуы тиіс.

Сонымен қатар, пациенттерді қан кетуді тоқтату үшін әдеттегіден де көбірек уақыт қажет болуы мүмкін екенінен және әдеттен тыс кез келген қан кету (шоғырлануы немесе ұзақтығы бойынша) туралы өз емдеуші дәрігеріне мәлімдеу керектігінен хабарландыру керек.

Тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП)

Клопидогрел қолданудан кейін өте сирек, ал кейде ұзаққа созылмайтын экспозициядан кейін тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП) жағдайлары тіркелді. Ол неврологиялық бұзылыстармен, бүйрек дисфункциясымен немесе қызбамен қатар жүретін тромбоцитопениямен және микроангиопатиялық гемолиздік анемиямен сипатталады. ТТП, плазмаферезді қоса, шұғыл емдеуді талап ететін өлім қаупі зор жай-күй болып табылады.

Жүре пайда болған гемофилия

Клопидогрел қабылдаудан кейін жүре пайда болған гемофилияның даму жағдайлары хабарланды. Қан кетумен немесе онсыз ішінара белсендірілген тромбопластин уақытының (ІБТУ) оқшау ұзаруы расталған жағдайларда жүре пайда болған гемофилияны жоққа шығару керек. Жүре пайда болған гемофилия диагнозы расталған пациенттер мамандардың қадағалауында болуы және емделуі тиіс, ал клопидогрел қабылдауды тоқтату керек.

Таяудағы өткінші ишемиялық ұстама немесе инсульт

Қайталанатын ишемиялық оқиғалар қаупінің жоғарылауымен таяуда өткінші ишемиялық ұстамасы болған немесе инсульт алған науқастарда АСК мен клопидогрел біріктірілімінің қатты қан кетулердің дамуын арттыратыны көрсетілді. Демек, біріктірілімнің жағымды әсері дәлелденген клиникалық жай-күйлерді қоспағанда, ондай біріктірілімді сақтықпен қолдану керек.

P450 2C19 цитохромы (CYP2C19)

Фармакогенетикасы: CYP2C19 баяу метаболизаторлары бар пациенттерде клопидогрел ұсынылған дозаларда қолданылғанда белсенді метаболитті аз түзеді және тромбоциттер функциясына әсері азаяды. Пациенттің CYP2C19 генотипін анықтауға арналған тестілер бар.

Клопидогрел CYP2C19 арқасында бір жағынан өзінің белсенді метаболитіне дейін метаболизденетіндіктен, осы ферменттің белсенділігін бәсеңдететін дәрілік препараттарды қолдану, күтілетіндей, клопидогрелдің белсенді метаболитінің деңгейінің төмендеуіне әкеледі. Осы өзара әрекеттесудің клиникалық мәні нақты белгілі емес. Сақтандыру мақсатында, күшті немесе орташа CYP2C19 тежегіштерінің бір мезгілде қолданылуын мақұлдауға болмайды (CYP2C19 тежегіштерінің тізімі).

CYP2C8 субстраттары: клопидогрелді CYP2C8 субстратымен бір мезгілде қабылдағанда сақ болу қажет.

Тиенопиридиндер арасындағы айқаспалы реакциялар

Тиенопиридиндер арасында айқаспалы қайта белсенділіктің дамуы жөніндегі мәлімдемелерге байланысты, пациенттердің анамнезінде тиенопиридиндерге (мысалы, клопидогрел, тиклопидин, празугрел) жоғары сезімталдықтың бар-жоғын тексеру қажет. Тиенопиридиндер бөртпе, ангионевроздық ісіну сияқты жеңілден ауыр дәрежеге дейінгі аллергиялық реакциялардың немесе тромбоцитопения мен нейтропения сияқты гематологиялық айқаспалы реакциялардың дамуына себеп болуы мүмкін. Анамнезінде тиенопиридиндердің біріне аллергиялық реакция және/немесе гематологиялық реакция көрініс берген пациенттерде басқа тиенопиридиндерге дәл осындай немесе басқа реакцияның даму қаупі жоғары болуы мүмкін. Тиенопиридиндерге белгілі аллергиялық реакциясы бар пациенттерде жоғары сезімталдық белгілеріне мониторинг өткізу ұсынылады.

АСҚ бар болғандықтан сақтық шарасын қадағалау қажет болады

- анамнезінде демікпе немесе аллергиялық аурулары бар пациенттерде, оларда аса жоғары сезімталдықтың жоғары даму қаупінің болуына байланысты

- подаградан зардап шегіп жүрген науқастарда, АСҚ төмен дозалары уреаттар концентрациясын арттыратындықтан

- 18 жасқа толмаған балаларда АСҚ және Рейе синдромы арасында байланыс болуы мүмкін. Рейе синдромы – бұл өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін өте сирек ауру.

- препарат гемолиз қаупіне орай глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФД) жеткіліксіздігі бар пациенттерде дәрігердің қатаң қадағалауымен қабылдануы тиіс.

- алкоголь АСҚ-мен бірге қолданылғанда асқазан-ішек бұзылуларының қаупін арттыруы мүмкін. Пациенттер клопидогрел мен ацетилсалицил қышқылын алкогольмен бір мезгілде қабылдағанда, әсіресе, алкоголь тұтыну созылмалы немесе қатерлі сипатта болса, асқазан-ішек бұзылулары және құсу қаупі туралы дәрігермен кеңесу керек.

Асқазан-ішек (АІ) бұзылулары

Ко-Плавикс® препаратын пептидтік ойық жарасы немесе асқазан-ішектен қан кету болған немесе анамнезінде АІЖ жоғарғы бөлімдері тарапынан болымсыз симптомдары бар науқастарда сақтықпен тағайындау керек, өйткені олар асқазаннан қан кетуге әкелу мүмкіндігі бар асқазанның шырышты қабығының ойық жаралануына себеп болуы мүмкін. Жағымсыз асқазан-ішек реакциялары, оның ішінде асқазан ауыруы, қыжыл, жүрек айну, құсу және АІ қан кетуі болуы мүмкін. АІЖ тарапынан диспепсия сияқты мардымсыз симптомдар жиі кездеседі және емнің кез келген сәтінде туындауы мүмкін. Тіпті анамнезінде АІ симптомдары болмаған жағдайдың өзінде, емдеуші дәрігерлер АІ ойық жарасы және қан кету белгілеріне қатысты қырағылық таныту керек. Науқастарға АІЖ тарапынан болатын жағымсыз реакциялардың белгілері мен симптомдары

туралы және олар туындаған жағдайда қолға алу керек әрекеттер туралы баяндап берген дұрыс.

Бір мезгілде никорандил және, АСҚ мен ацетилсалицилат лизинді қоса, ҚҚСП қабылдап жүрген пациенттерде АІЖ ойық жараларының түзілуі мен тесілуі және асқазан-ішектен қан кету сияқты ауыр асқынулардың жоғары даму қаупі бар.

Қосымша заттар

Ко-Плавикс® құрамында лактоза бар. Бұл препаратты сирек тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығының кінәраттары, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы синдромы бар пациенттерге қабылдауға болмайды.

Ко-Плавикс® құрамында асқазан бұзылысын және диареяны туғызуы мүмкін гидрогенделген майсана майы да бар.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Қан кету қаупін арттыратын дәрілік заттар: Ықтималдығы зор аддитивтік әсеріне орай қан кетудің жоғары туындау қаупі орын алады. Қан кету қаупімен салыстырылатын дәрілік заттарды бір мезгілде қабылдау сақтықпен жүргізілуі тиіс.

Ритонавирмен немесе кобицистатпен күшейтілген антиретровирустық ем (АРЕ) қабылдайтын АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттерде клопидогрел белсенді метаболитінің плазмалық концентрациясының нақты төмендеуі және тромбоциттер агрегациясын бәсеңдетудің төмендеуі көрініс берді.

Алынған нәтижелердің клиникалық мәні түпкілікті расталмаса да, өздігінен келіп түскен хабарламаларда күшейтілген АРЕ қабылдайтын АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттер сипатталды, оларда эндоваскулярлық қайта өзекшеленуден соң немесе клопидогрелдің жүктеме дозасын қолдану кезінде өткерген тромбоз құбылыстарынан кейін қайта окклюзиялану жағдайлары байқалды. Ритонавирмен бір мезгілде қолданғанда клопидогрел әсері және тромбоциттер тежелісі көрсеткіштерінің орташа деңгейі төмендеуі мүмкін. Жоғарыдағы баяндау бойынша, клопидогрелмен бір мезгілде күшейтілген АРЕ тағайындаудан сақтану керек.

Пероральді антикоагулянттар: Ко-Плавиксті пероральді антикоагулянттармен бірге қолдану ұсынылмайды, өйткені ол қан кетуді күшейтуі мүмкін. Тәулігіне 75 мг дозада клопидогрел қабылдау варфаринмен ұзақ ем алып жүрген пациенттерде S-варфарин фармакокинетикасына немесе ХҚҚ (халықаралық қалыптасқан қатынас) мәніне ықпалын тигізбесе де, клопидогрелді варфаринмен бір мезгілде қабылдау екі препараттың да гемостазға өз беттерінше әсер етуі салдарынан қан кету қаупін арттырады.

ІІв/ІІа гликопротеин тежегіштері: Ко-Плавикс® ІІв/ІІа гликопротеин тежегіштерін бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде сақтықпен қолданылу керек.

Гепарин: Ко-Плавикс® пен гепарин арасында қан кету қаупінің артуына әкелетін фармакодинамикалық өзара әрекеттесу болуы мүмкін. Демек, осы препараттарды бір мезгілде қолдану сақ болуды талап етеді.

Тромболитикалық дәрілер: клопидогрел, фибрин спецификалық немесе фибрин спецификалық емес тромболитикалық дәрілер мен гепариндерді бір мезгілде тағайындау қауіпсіздігі жедел миокард инфарктісін алған пациенттерде бағаланды. Клиникалық мәнді қан кету жиілігі тромболитикалық дәрілер мен гепаринді АСК-мен бірге қолдану кезіндегі байқалуына ұқсас болды. Басқа тромболитикалық дәрілермен бір мезгілде Ко-Плавикс® қабылдау қауіпсіздігі ресми анықталмады, сондықтан сақтық таныту қажет.

ҚҚСД (қабынуға қарсы стероидты емес дәрілер): клопидогрел мен напроксенді бірге қолдану АІЖ арқылы қанның жасырын жоғалуын арттырды. Демек, ҚҚСД, оның ішінде ЦОГ-2 тежегіштерін бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды.

Тәжірибелік деректер олар бір мезгілде қолданылғанда ибупрофеннің тромбоциттер агрегациясына аспириндікі төмен дозасының тигізетін әсерін бәсеңдететін алатынын айғақтайды. Дегенмен де, осы деректердің шектеулі болуы және *ex vivo* деректерінің клиникалық жағдайға экстраполяциясына қатысты белгісіздігі ибупрофенді жүйелі қолдануға қатысты нақты қорытындылар жасауға болмайтынын білдіреді, сондықтан ибупрофенді көріністік қолдану клиникалық мәнді болып саналмайды.

Метамизол: метамизол бір мезгілде қабылданғанда тромбоциттер агрегациясына АСК әсерін төмендетуі мүмкін. Демек, біріктірілім кардиопротекция үшін АСК аздаған дозасын қабылдайтын пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс.

СКҚСТ (серотонинді кері қармайтын селективті тежегіштер): СКҚСТ тромбоциттердің белсенділенуіне ықпал ететін және қан кету қаупін арттыратын болғандықтан, оларды клопидогрелмен бірге тағайындау сақ болуды талап етеді.

Клопидогрелмен бір мезгілдегі басқа ем: клопидогрел СYP2C19 арқасында ішінара өзінің белсенді метаболитіне дейін метаболиттенетіндіктен, осы ферменттің белсенділігін бәсеңдететін дәрілік препараттарды қолдану, күтілетіндей, клопидогрел белсенді метаболиті концентрацияларының төмендеуіне әкеледі. Осы өзара әрекеттесудің клиникалық мәні нақты белгілі емес. Сақтану мақсатында, күшті немесе орташа СYP2C19 тежегіштерін бір мезгілде қолдануға болмайды.

СYP2C19 бәсеңдететін дәрілік препараттарға омепразол мен эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин және эфавиренз жатады.

Протонды pompa тежегіштері: 80 мг омепразолды тәулігіне бір рет белгілі бір уақытта клопидогрелмен немесе екі дәрілік затты тағайындау арасындағы 12 сағаттық аралықпен тағайындау белсенді метаболиттің әсер ету ұзақтығын 45% (жүктеме доза) және 40% (демеуші доза) төмендетеді. Төмендеу тромбоциттер агрегациясын 39% (жүктеме доза) және 21%

(демеуші доза) бәсеңдетумен байланысты болды. Эзомепразолдың клопидогрелмен дәл осындай өзара әрекеттесуінің болуы ықтимал. Сақтандыру мақсатында, омепразол немесе эзомепразолды бір мезгілде қабылдауға болмайды. Метаболиттің әсер ету ұзақтығының аз білінетін төмендеуі пантопризолмен немесе лансопризолмен байқалды.

Белсенді метаболиттің плазмалық концентрациялары 80 мг пантопризолмен тәулігіне бір мезгілде емделу кезінде 20% (жүктеме доза) және 14% (демеуші доза) төмендеді. Ол тромбоциттер агрегациясының орташа мәнді бәсеңдеуінің, тиісінше, 15% және 11% төмендеуімен байланысты болды. Бұл нәтижелер клопидогрелді пантопризолмен тағайындауға болатынын көрсетеді.

H₂-блокаторлар (CYP2C19 тежегіші болып табылатын циметидинді қоспағанда) немесе антацидтер сияқты асқазан қышқылының мөлшерін азайтатын басқа дәрілік препараттардың клопидогрелдің антитромбоцитарлық белсенділігіне ықпал ететініне дәлелдер жоқ.

Басқа дәрілік заттар: клопидогрел атенололмен, нифедипинмен бір мезгілде немесе олармен біріктірілімде тағайындалғанда маңызды фармакодинамикалық өзара әрекеттесулер байқалмады. Бұдан бөлек, клопидогрелдің фармакодинамикалық белсенділігіне фенобарбитал немесе эстрогенді бір мезгілде қолдану елеулі ықпалын тигізбеді. Дигоксиннің немесе теофиллиннің фармакокинетикалық қасиеттері оларды клопидогрелмен бірге қолданғанда өзгермеді. Антацидтер клопидогрелдің сіңірілу дәрежесін өзгертпеді. CAPRIE зерттеуінің деректеріне сәйкес, CYP2C9 көмегімен метаболизденетін фенитоин мен толбутамидті клопидогрелмен сенімді түрде қолдануға болады.

Дәрілік заттардың CYP2C8 субстраты: клопидогрелдің дені сау еріктілерде репаглинид әсерін арттыратыны дәлелденді. In vitro зерттеулерінде, CYP2C8 арқылы глюкуронидпен клопидогрел метаболитінің тежелуіне орай, репаглинид әсерінің артуы орын алатыны дәлелденді. Плазмада концентрацияның жоғарылау қаупіне орай, клопидогрел мен алдын ала CYP2C8 метаболизмімен тазартылған дәрілік заттарды (репаглинид, паклитаксел) бір мезгілде қабылдау сақтықпен жүргізілуі тиіс.

АСҚ-мен бір мезгілдегі басқа ем: келесі дәрілік препараттармен АСҚ өзара әрекеттесулері хабарланды:

Урикозуриялық дәрілер (бензбромарон, пробеницид, сульфинпиразон): сақ болу қажет, өйткені АСҚ несеп қышқылын бәсекелі шығару арқылы урикозуриялық дәрілер әсерін бәсеңдетуі мүмкін.

Метотрексат: АСҚ болуына орай, 20 мг/аптадан жоғары дозаларда қолданылатын метотрексатты Ко-Плавикс қабылдау кезінде сақтықпен пайдалану керек, өйткені соңғысы метотрексаттың бүйректік клиренсін төмендетуі мүмкін, ал бұл сүйек кемігіне уытты әсерін тигізе алады.

Тенофовир: бір мезгілде тенофовир дизопроксил фумаратын және ҚҚСД қабылдау бүйрек жеткіліксіздігі қаупін арттыруы мүмкін.

Вальпрой қышқылы: натрий салицилатын және вальпрой қышқылын бір мезгілде қабылдау сарысу деңгейлерінің және бос вальпрой қышқылының артуына әкелетін вальпрой қышқылын байланыстыратын ақуыздың төмендеуіне және вальпрой қышқылы метаболизмінің тежелуіне әкелуі мүмкін.

Желшешекке қарсы вакцина: пациенттерге желшешекке қарсы вакцина алудан кейін 6 ай бойы натрий салицилатын қабылдау ұсынылмайды. Желшешек инфекциясы кезінде натрий салицилатын қабылдаудан кейін Рейе синдромы туындаған жағдайлар белгілі.

Диакарб (Ацетазоламид): натрий салицилатын диакарбпен бір мезгілде қабылдағанда сақ болуға кеңес беріледі, өйткені метаболизмдік ацидоз қаупі артады.

Никорандил: бір мезгілде никорандил және, АСҚ мен ацетилсалицилат лизинді қоса, ҚҚСП қабылдап жүрген пациенттерде АІЖ ойық жараларының түзілуі мен тесілуі және асқазан-ішектен қан кету сияқты ауыр асқынулардың жоғары даму қаупі бар.

АСҚ-мен басқа өзара әрекеттесулер: АСҚ жоғары дозалары (қабынуға қарсы) жағдайында келесі дәрілік препараттармен өзара әрекеттесулер де тіркелді: ангиотензин өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштері, фенитоин, β -блокаторлар, несеп айдайтын және ішуге арналған гипогликемиялық дәрілер.

Алкоголь: алкоголь АСҚ қабылдау кезінде асқазан-ішек бұзылуларының қаупін арттыруы мүмкін. Пациенттер клопидогрел + ацетилсалицил қышқылын алкогольмен бір мезгілде қабылдағанда, әсіресе, алкоголь тұтыну созылмалы немесе қатерлі сипатта болса, асқазан-ішек бұзылулары және құсу қаупі туралы дәрігермен кеңесу керек.

Ко-Плавикспен және АСҚ-мен басқа өзара әрекеттесулері: клопидогрелдің ≤ 325 мг демеуші дозалардағы АСҚ-мен, диуретиктерді, β -блокаторларын, АӨФ тежегіштерін, кальций антагонистерін, гиполипидемиялық дәрілерді, коронарлық вазодилататорларды, диабетке қарсы дәрілерді (оның ішінде инсулин), эпилепсияға қарсы дәрілерді және ГРІВ/ІІа антагонистерін қоса, басқа дәрілік препараттармен біріктіргенде қолайсыз клиникалық мәнді өзара әрекеттесулері дәлелденбеді.

Жоғарыда берілген дәрілермен өзара әрекеттесу жөніндегі арнайы ақпараттан басқа, атеротромбоздық аурумен науқастарға жиі тағайындалатын кейбір дәрілік заттармен Ко-Плавикс өзара әрекеттесуіне зерттеулер жүргізілмеді.

Арнайы сақтандырулар

Педиатрияда қолдану

Балаларда және 18 жасқа толмаған жасөспірімдерде Ко-Плавикс® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмады. Осы қауымда Ко-Плавикс® қабылдау ұсынылмайды.

Жүктілік немесе лактация кезінде

Жүктілік

Жүктілік кезіндегі Ко-Плавикс® әсері жөнінде клиникалық деректер жоқ. Егер әйелдің клиникалық жай-күйі АСК/клопидогрелмен емдеуді талап етпесе, жүктіліктің алғашқы екі триместрінде Ко-Плавикс® қолдануға болмайды.

Препарат құрамында АСК болуына орай, Ко-Плавикс® жүктіліктің үшінші триместрінде қарсы көрсетілімді.

Клопидогрел:

Жүктілік кезіндегі клопидогрел әсері жөнінде клиникалық деректер болмауына орай, жүктілік кезеңінде клопидогрелді алдын ала сақтану шарасы ретінде қабылдамаған дұрыс.

Клиникаға дейінгі зерттеулерде жүктілік ағымына, эмбриондық/фетальді дамуға, босануға немесе постнатальді дамуға тікелей немесе жанама жағымсыз әсерлері анықталмады.

АСК:

Төмен дозалары (100 мг/тәулікке дейін)

Клиникалық зерттеулер барысында акушерлікте шектеулі қолданылатын және мамандандырылған мониторинг талап етілетін 100 мг/тәулікке дейінгі дозалардың қауіпсіз екені анықталды.

100-500 мг/тәулік дозалар

100 мг/тәуліктен 500 мг/тәулікке дейінгі дозаларды клиникалық қолдану тәжірибесі шектеулі. Осыған байланысты, осы дозалар диапазонына жоғарыда берілген және 500 мг/тәуліктен бастап дозаларға арналған нұсқауларды қолдануға болады.

500 мг/тәулік және одан жоғары дозалар

Простагландиндер синтезінің бәсеңдеуі жүктілікке және/немесе эмбрион/шарананың дамуына теріс ықпал етуі мүмкін. Осы эпидемиологиялық зерттеулер жүктіліктің ерте мерзімдерінде простагландиндер синтезінің тежегіштерін қолданудан кейін түсік тастау, жүрек ақауларының және гастрошизис даму қаупінің жоғарылауын көрсетеді. Кардиоваскулярлық ақаулардың абсолютті даму қаупі 1%-дан азынан шамамен 1,5% дейін артты. Дозаның және емдеу ұзақтығының артуымен қауіп те жоғарылайды деп саналады. Клиникаға дейінгі зерттеулер простагландин синтезі тежегіштерін тағайындаудың ұрпақ өрбіту қабілетіне уыттылыққа әкелетінін көрсетті. Ацетилсалицил қышқылын, аса қажеттілік болмаса, аменореяның 24 аптасына (жүктіліктің 5-ші айы) дейін қабылдауға болмайды. Жүкті болуды жоспарлап жүрген әйелге немесе аменореяның 24 аптасына (жүктіліктің 5-ші айы) дейінгі мерзімде емдеудің барынша қысқа кезеңінде барынша төмен дозада ацетилсалицил қышқылын тағайындау керек.

Жүктіліктің алтыншы айынан бастап простагландиндер синтезінің барлық тежегіштері келесі жағымсыз әсерлерге әкелуі мүмкін:

шаранада:

- жүрек-өкпелік уыттылық (артериялық түтіктің мезгілінен ерте жабылуы және өкпе гипертензиясы);
- олигогидроамниозбен бүйрек жеткіліксіздігіне дамуы мүмкін бүйрек дисфункциясы;

жүктілік соңында анада және жаңа туған нәрестеде:

- қан кету уақытының болжамды жоғарылауы, өйткені антиагреганттық әсерін тіпті шағын дозаларда да байқауға болады;
- жатырдың жиырылу қызметінің тежелуі, бұл босанудың кешігуіне немесе ұзаққа созылуына әкелуі мүмкін.

Лактация

Клопидогрелдің адамда емшек сүтіне бөліну-бөлінбеуі белгісіз. Клиникаға дейінгі зерттеулер деректері клопидогрелдің емшек сүтіне бөлінетінін айғақтайды. АСК және емшек сүтіне шектеулі мөлшерде шығарылатыны белгілі. Ко-Плавикс® препаратымен емдеу кезінде бала емізуді тоқтату керек.

Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Ко-Плавикс® автокөлікті және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне әсер етпейді немесе мардымсыз әсер етеді.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Дозалау режимі

Ересектер және егде жастағы тұлғалар

Ко-Плавикс® бір реттік тәуліктік 75 мг/100 мг доза түрінде қабылдану керек.

Ко-Плавикс® бекітілген дозалар біріктірілімі әрқайсысы бөлек қабылданған АСК және клопидогрелмен емдеу басталған соң пайдаланылады, әрі клопидогрел және АСК жеке препараттарын алмастырады.

- ST сегментінің көтерілуінсіз жедел коронарлық синдромы бар пациенттерде (тұрақсыз стенокардия немесе Q тісшесі жоқ миокард инфарктісі)

Оңтайлы емдеу ұзақтығы ресми анықталмады. Клиникалық зерттеу деректері оны 12 айға дейін қолданудың пайдасына айғақталады, ең жоғары жағымды әсері 3 айдан соң байқалды. Егер Ко-Плавикс® қолдану тоқтатылса, науқастар үшін антитромбоцитарлық дәрілік препаратпен емдеуді жалғастыру пайдалы болуы мүмкін.

ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісі бар пациенттерде

Симптомдар білінген соң емді мүмкіндігінше ертерек бастау және кем дегенде төрт апта жалғастыру керек. Осы ауру тұсында клопидогрелдің АСК-мен біріктірілімінің төрт апта емделуден кейінгі оң әсері зерттелмеді. Егер Ко-Плавикс® қабылдау тоқтатылса, пациенттер антитромбоцитарлық дәрілік заттардың бірімен емделуді сәтті жалғастыра алады.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Балаларда және 18 жасқа толмаған жасөспірімдерде Ко-Плавикс® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмады. Осы қауымда аталған препаратты қабылдау ұсынылмайды.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерге Ко-Плавикс® қолдануға болмайды. Геморрагиялық диатез болуы мүмкін ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр ауруы бар пациенттерде емдік тәжірибесі шектеулі. Демек, осындай пациенттерде Ко-Плавикс® сақтықпен қолданылуы тиіс.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Ауырлығы ауыр дәрежедегі бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерге Ко-Плавикс® қолдануға болмайды. Ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде емдік тәжірибесі шектеулі. Демек, осындай пациенттерде Ко-Плавикс® сақтықпен қолданылуы тиіс.

Енгізу әдісі және жолы

Ішке қабылдауға арналған.

Ко-Плавикс® препаратын ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Симптомдары

Клопидогрел қабылдаудан кейінгі артық дозалану қан кету уақытының ұзаруына әкеліп, қан кетулер түріндегі асқынуларға ұласуы мүмкін. Егер қан кету болса, тиісті емдеу қажет болуы мүмкін. Клопидогрелдің фармакологиялық белсенділік антидоты табылмады. Егер ұзаққа созылған қан кету уақытын тез түзету қажет болса, клопидогрел әсерін тромбоциттер құю көмегімен тоқтатуға болады.

Артық дозаланудың келесі симптомдары АСҚ-мен орташа уыттанумен байланысты: бас айналу, бас ауырулар, құлақтың шыңылдауы, сананың шатасуы және асқазан-ішек симптомдары (жүрек айну, құсу және іштің ауыруы).

Ауыр уыттануда қышқыл-сілтілік тепе-теңдіктің күрделі бұзылуы болады. Бастапқы асқын желдету респираторлық алкалозға әкеледі. Кейін тыныс алу орталығының бәсеңдеуі нәтижесінде респираторлық ацидоз орын алады. Метаболизмдік ацидоз да салицилаттардың болуы салдарынан кездеседі.

Келесі симптомдар да болуы мүмкін: сусыздануға әкелетін гипертермия және қатты терлеу, мазасыздық, конвульсиялар, елестеулер және гипогликемия. Жүйке жүйесінің бәсеңдеуі комаға, жүрек-қантамыр коллапсына және тыныс алудың тоқтап қалуына әкелуі мүмкін. Ацетилсалицил қышқылының өлімге әкелетін дозасы – 25-30 г. Салицилаттың плазмалық 300 мг/л-ден жоғары (1,67 ммоль/л) концентрациялары уыттану туралы айғақтайды.

Ацетилсалицил қышқылының жедел және созылмалы артық дозалануында өкпенің кардиогендік емес ісінуі пайда болуы мүмкін.

АСҚ/клопидогрелмен, бекітілген дозасымен біріктірілген препаратпен артық дозалану қан кетудің артуымен және кейіннен клопидогрел мен АСҚ фармакологиялық белсенділігі салдарынан геморрагиялық асқынумен қатарласуы мүмкін.

Емдеу

Егер организмге уытты доза түскен болса, ауруханаға жатқызу қажет. Орташа уыттануда құстыруға болады, ал егер ол мүмкін болмаса, асқазанды шаю көрсетілген. Одан кейін белсендірілген көмір (абсорбент) және натрий сульфаты (іш жүргізгіш) тағайындалады. Несептегі рН мониторингінде несепті сілтілендіру (3 сағат бойы 250 ммоль натрий бикарбонаты) көрсетілген. Гемодиализ уыттанудың ауыр дәрежесінде ұтымды емдеу болып табылады. Уыттанудың басқа көріністерін симптоматикалық емдеу керек.

Дәрілік препараттың бір немесе бірнеше дозасын өткізіп алу кезіндегі қажетті шаралар

Егер препараттың бір дозасын қабылдау уақыты өтіп кетсе:

- егер де дәріні қабылдаудың әдеттегі жоспарланған уақытынан кейін 12 сағаттан көп уақыт өтпесе, науқастарға дозаны кідіріссіз қабылдау және одан кейін келесі дозаны әдеттегідей жоспарланған уақытта қабылдау керек;

- бірақ, егер 12 сағаттан көп уақыт өтсе: науқастар келесі дозаны әдеттегі жоспарланған уақытында қабылдау керек және екі есе дозасын қабылдауға болмайды.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медициналық қызметкер кеңесіне жүгіну жөніндегі кеңестер

Емдеуді тоқтатудың немесе жаңғыртудың алдында өз емдеуші дәрігеріңізбен байланысыңыз. Препаратты қолдану жөнінде сұрақтар болса, емдеуші дәрігерге хабарласыңыз.

Дәрілік препаратты стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

Клиникалық зерттеулер кезінде тек клопидогрел, тек АСҚ немесе клопидогрелді АСҚ-мен біріктірілімде қолдану кезінде туындаған немесе өздігінен мәлімделген жағымсыз реакциялар төменде берілген. Олардың жиілігі келесі жалпыға ортақ критерийлерді пайдаланумен белгіленген: жиі ($\geq 1/100$ -ден $<1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1,000$ -нан $<1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10,000$ -нан $<1/1,000$ дейін), өте сирек ($<1/10,000$), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде анықтау мүмкін емес). Әр санаттағы жағымсыз реакциялар күрделілігінің кему ретімен берілген.

Жиі

- гематома

- мұрыннан қан кету

- асқазан-ішектен қан кету, диарея, іштің ауыруы, диспепсия
- теріге және тері асты тіндеріне қан құйылу (қанталаулар)
- тесілген жерден қан кету

Жиі емес

- тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия
- бассүйекішілік қан кету (бірнеше жағдайда, әсіресе, егде жастағы адамдарда өліммен аяқталуы мәлімделді), бас ауыру, парестезия, бас айналу, көзішілік қан құйылу (конъюнктивалық, окулярлы, ретинальді)
- асқазан мен 12 елі ішектің ойық жарасы, гастрит, құсу, жүрек айну, іш кату, метеоризм
- бөртпе, қышыну, теріге қан құйылу (пурпура)
- гематурия
- қан кету уақытының ұзаруы, нейтрофилдер санының кемуі, тромбоциттер санының кемуі

Сирек

- нейтропения, ауыр нейтропенияны қоса
- вертиго
- ретроперитонеальді қан кету
- гинекомастия

Өте сирек

- тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП), апластикалық анемия, панцитопения, агранулоцитоз, ауыр тромбоцитопения, жүре пайда болған А гемофилиясы, гранулоцитопения, анемия
- сарысу құю ауруы
- анафилактоидтық реакциялар
- елестеулер, сананың шатасуы
- дәм сезудің бұзылуы, агезия
- ауыр қан кету, операциялық жарадан қан кету
- артериялық қысымның төмендеуі (гипотензия)
- тыныс жолдарынан қан кету (қан түкіру, өкпеден қан кету), бронх түйілуі, интерстициальді пневмонит
- эозинофилиялық пневмония
- өліммен аяқталатын асқазан-ішектен және ретроперитонеальді (ішперде артындағы) қан кету, панкреатит
- колит (соның ішінде ойық жаралы немесе лимфоцитарлы)
- стоматит
- бауырдың жедел жеткіліксіздігі, бауырдың функционалдық сынамаларының қалып шегінен ауытқуы, гепатит, бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы, бауыр функциясының бұзылуы, созылмалы гепатит
- буллёзді дерматит (уытты эпидермалық некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, көп формалы эритема), жедел жайылған экзантематозды пустулез (AGEP), ангионевроздық ісіну, дәрі себеп болатын аса жоғары сезімталдық синдромы, эозинофилиямен және жүйелік симптомдарымен

дәрілік бөртпе (DRESS), эритематозды немесе эксфолиативті бөртпе, есекжем, экзема, жалпақ теміреткі

- қаңқа-бұлшықеттен қан кету (гемартроз), артрит, артралгиялар, миалгиялар

- гломерулонефрит, қанда креатинин деңгейінің жоғарылауы

- қызба

Жиілігі белгісіз (АСҚ қатысты)

- АСҚ салдарынан болатын аллергиялық реакция тұрғысынан ұзақ уақыт қолдану кезіндегі өкпенің кардиогенді емес ісінуі

- колит (оның ішінде ойық жаралық немесе лимфоцитарлық)

- сүйек кемігінің жеткіліксіздігі, бицитопения

- глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназа (Г6ФД) тапшылығы бар пациенттердегі гемолиздік анемия

- ацетисалицил қышқылы немесе клопидогрел салдарынан аллергиялық реакция жағдайындағы Коунис синдромы (вазоспазмдық аллергиялық стенокардия /аллергиялық миокард инфарктісі)

- анафилаксиялық шок

- тағамдық аллергия симптомдарының күшеюі

- гипогликемия, подагра

- васкулит (Шенлейн-Генох ауруын қоса)

- естімей қалу және құлақтың шыңылдауы

- асқазан-ішек жолының жоғарғы бөлімдерінің зақымдану симптомдары (эзофагит, ойық жаралы эзофагит, тесілу, эрозиялық гастрит, эрозиялық дуоденит; гастродуоденальді ойық жара ауруы/тесілу, гастралгия), гастродуоденальді ойық жара/тесілу; асқазан-ішек жолының төменгі бөлімінің зақымдану симптомдары (жіңішке ішектің (жіңішке ішектің және мықын ішегінің) және жуан ішектің (жиекті ішектің және тік ішектің) ойық жаралары, колиттері және тесілуі; АІЖ тарапынан болатын АСҚ қабылдаумен байланысты осындай реакциялар қан кетумен қатар жүруі немесе қатар жүрмеуі және ацетилсалицил қышқылының кез келген дозасында, сондай-ақ анамнезінде АІЖ тарапынан сақтандыру симптомдары немесе күрделі құбылыстары болатын немесе болмайтын пациенттерде туындауы мүмкін

- АСҚ салдарынан болатын аллергиялық реакция аясындағы жедел панкреатит

- ұзақ уақыт қолдану кезінде және ацетилсалицил қышқылын қабылдау салдарынан болатын жоғары сезімталдық реакциясы жағдайларында өкпенің кардиогендік емес ісінуі

- бауырдың зақымдануы, көбіне гепатоцеллюлярлы түрі, гепатит, бауыр ферменттерінің жоғарылауы, бауырдың функционалдық жағдайының биохимиялық көрсеткіштерінің қалып шегінен ауытқуы, созылмалы гепатит

- тұрақты бөрту

- бүйрек жеткіліксіздігі, бүйрек функциясының жедел бұзылуы (әсіресе, бүйрек функциясының бұзылуы бұрыннан бар науқастарда, жүрек

декомпенсациясы, нефриттік синдром немесе диуретиктермен қатарлас емдеу)

Белгісіз (клопидогрелге қатысты)

- тиенопириндер (мысалы, тиклопидин, празугрел) арасындағы дәрілік аса жоғары сезімталдықтың айқаспалы реакциясы, әсіресе, DRA4 адам лейкоцитарлық антигенінің HLA қосалқы типі бар пациенттерде ауыр гипогликемияға әкелуі мүмкін аутоиммундық инсулин синдромы (жапондықтарда жиі кездеседі).

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

және/немесе

«Санofi-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Н.Назарбаев даңғылы, 187 Б

Тел.: +7 (727) 244-50-96

Факс: +7 (727) 258-25-96

Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com, info.KZ@emailph4.aventis.com

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препараттың құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді заттар: клопидогрел гидросульфаты II түрі, 97.875 мг

(75 мг клопидогрел негізіне баламалы),

крахмалмен түйіршіктелген ацетилсалицил қышқылы, 111.111 мг

(100 мг ацетилсалицил қышқылына баламалы)

қосымша заттар: маннитол, макрогол 6000, микрокристалды целлюлоза (су мөлшері төмен, 90 мкг), орын басуы төмен гидроксипропилцеллюлоза, гидрогенделген майсана майы, стеарин қышқылы, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы,

үлбірлі қабық құрамы: Опадри® қызғылт 32К24375 (лактоза моногидраты, гипромеллоза, титанның қостотығы, триацетин және темірдің қызыл тотығы), карнауБ балауызы.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Бір жағында «С75» және екінші жағында «А100» өрнегі бар сопақша, сәл дөңес, боз-қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 7 таблеткадан.

Пішінді ұяшықты 4 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Сақтау шарттары

25°C-ден төмен температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

1, rue de la Vierge, Ambarès-э-Лаграв, 33565 Карбон-Блан Седекс,

Тел.: +33 (0) 1 53 77 52 00

info.fr@sanofi.com

Тіркеу куәлігінің иесі

Санофи Клир эСНСи, Франция

54, Rue de la Boétie F-75008 Париж

Тел.: +33 (0) 1 53 77 40 00

info.fr@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Н.Назарбаев даңғылы 187 Б

Тел.: +7 (727) 244-50-96

Факс: +7 (727) 258-25-96

info.KZ@emailph4.aventis.com

Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com