

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «19» 08 2020г.
№ N031423_____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Ко-Плавикс®

Торговое наименование

Ко-Плавикс®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75/100 мг

Фармакотерапевтическая группа

Кровь и органы кроветворения. Антитромботические препараты.
Ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин. Комбинации
Код АТХ B01AC30

Показания к применению

Вторичная профилактика атеротромботических событий у взрослых пациентов, уже получающих и клопидогрел, и ацетилсалициловую кислоту (АСК). Ко-Плавикс® является комбинированным лекарственным препаратом с фиксированными дозами входящих в него активных веществ для продолжения лечения:

- острого коронарного синдрома без повышения сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

пациентов, подвергающихся стентированию в ходе чрескожного коронарного вмешательства

- у пациентов с острым инфарктом миокарда с повышением сегмента ST, находящихся на медикаментозном лечении и подходящих для проведения тромболитической терапии

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

В связи с присутствием обоих компонентов лекарственного препарата Ко-Плавикс® противопоказан в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ
- тяжёлое нарушение печеночной функции
- острое патологическое кровотечение, например, из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.

Кроме того, в связи с присутствием АСК препарат противопоказан в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) и синдром астмы, ринита и носовые полипы
- уже существующий мастоцитоз, когда применение АСК может вызвать тяжелые реакции гиперчувствительности (включая циркуляторный шок с приливами, гипотензию, тахикардию и рвоту)
- тяжёлое нарушение почечной функции (клиренс креатинина <30 мл/мин)
- третий триместр беременности.

Необходимые меры предосторожности при применении

Кровотечения и гематологические нарушения

В связи с риском кровотечения и гематологических нежелательных реакций во время лечения при появлении клинических симптомов, указывающих на кровотечение, необходимо безотлагательно сделать анализ крови и /или другие соответствующие анализы. Ко-Плавикс® как двойное антитромбоцитарное средство, следует применять с осторожностью у больных, подверженных риску усиленного кровотечения после травмы, хирургической операции или при других патологических состояниях, а также у больных, которым проводится лечение другими НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa,

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или тромболитики или другие лекарственные препараты, связанные с риском кровотечения, такие как пентоксифиллин. Необходимо тщательно наблюдать за больными на предмет любых признаков кровотечения, включая скрытые кровотечения, особенно, в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургического вмешательства. Не рекомендуется совместное применение Ко-Плавикса с оральными антикоагулянтами, так как это может усилить интенсивность кровотечения. Перед любой запланированной хирургической операцией и приёмом любого нового лекарственного препарата больным следует предупредить врачей и стоматологов о том, что они принимают Ко-Плавикс®. Если рассматривается вопрос об электроивной операции, следует уделить внимание вопросу о необходимости двойной антитромбоцитарной терапии и рассмотреть возможность применения одного антитромбоцитарного агента. Если больному нужно временно прекратить антитромбоцитарную терапию, приём Ко-Плавикса следует прекращать за 7 дней до операции.

Ко-Плавикс® удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у больных с поражениями, предрасполагающими к развитию кровотечения (особенно, желудочно-кишечному и внутриглазному).

Следует также проинформировать пациентов о том, что для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, чем обычно, и что им следует сообщить своему лечащему врачу о любом необычном (по локализации или продолжительности) кровотечении.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Очень редко, после применения клопидогрела, а иногда после непродолжительной экспозиции, были зарегистрированы случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Она характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, которые сопровождаются или неврологическими расстройствами, дисфункцией почек, или же лихорадкой. ТТП является потенциально смертельным состоянием, требующим незамедлительного лечения, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии после приема клопидогрела. В случаях подтвержденного изолированного удлинения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

кровотечением или без него следует исключить приобретенную гемофилию. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением и лечением специалистов, а прием клопидогрела следует прекратить.

Недавний преходящий ишемический приступ или инсульт

Было показано, что у больных с недавно перенесённым преходящим ишемическим приступом или инсультом с повышенным риском повторных ишемических событий комбинация АСК и клопидогрела увеличивает развитие сильных кровотечений. Следовательно, применять такую комбинацию нужно с осторожностью, за исключением клинических состояний, при которых был доказан благотворный эффект комбинации.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: у пациентов с CYP2C19 медленными метаболиторами, при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньше активного метаболита и уменьшается эффект на функцию тромбоцитов. Существуют тесты для определения CYP2C19 генотипа пациента.

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита отчасти благодаря CYP2C19, применение лекарственных препаратов, которые подавляют активность этого фермента, приведет, как ожидается, к сниженным уровням активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость этого взаимодействия точно неизвестна. В целях предосторожности, не следует одобрять одновременное применение сильных или умеренных CYP2C19 ингибиторов (перечень CYP2C19 ингибиторов).

CYP2C8 субстраты: при одновременном приеме клопидогрела с субстратом CYP2C8 необходимо соблюдать осторожность.

Перекрестные реакции среди тиенопиридинов

В связи с сообщениями о развитии перекрестной реактивности среди тиенопиридинов, пациентов необходимо обследовать на наличие в анамнезе повышенной чувствительности к тиенопиридинам (например, клопидогрел, тиклопидин, празугрел). Тиенопиридины могут стать причиной развития аллергических реакций от легкой до тяжелой степени, таких как сыпь, ангионевротический отек или гематологические перекрестные реакции как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, у которых в анамнезе проявлялась аллергическая реакция и/или гематологическая реакция к одному из тиенопиридинов могут иметь повышенный риск развития такой же или другой реакции к другим тиенопиридинам. У пациентов с известной

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

аллергической реакцией к тиенопиридинам рекомендуется вести мониторинг признаков повышенной чувствительности.

Соблюдение осторожности требуется вследствие наличия АСК

- у пациентов с астмой или аллергическими заболеваниями в анамнезе, в связи с тем, что у них имеется повышенный риск развития гиперчувствительности

- у больных, страдающих подагрой, так как низкие дозы АСК повышают концентрацию уратов

- у детей младше 18 лет возможна связь между АСК и синдромом Рейе. Синдром Рейе – это очень редкое заболевание, которое может приводить к летальному исходу.

- препарат должен приниматься под строгим наблюдением врача у пациентов с недостаточностью глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) из-за риска гемолиза.

- алкоголь может увеличить риск желудочно-кишечных нарушений, когда принимается вместе с АСК. Пациентам следует проконсультироваться с врачом о риске желудочно-кишечных нарушений и рвоте при одновременном приеме клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты с алкоголем, особенно если употребление алкоголя хроническое или злостное.

Желудочно-кишечные (ЖК) нарушения

Ко-Плавикс® следует назначать с осторожностью у больных с пептической язвой или желудочно-кишечным кровотечением, или же с незначительными симптомами со стороны верхних отделов ЖКТ в анамнезе, так как они могут быть обусловлены изъязвлением слизистой оболочки желудка, которое может привести к желудочному кровотечению. Возможны нежелательные желудочно-кишечные реакции, в том числе боль в желудке, изжога, тошнота, рвота и ЖК кровотечения. Незначительные симптомы со стороны ЖКТ, такие как диспепсия, встречаются часто и могут возникнуть в любой момент терапии. Даже в случае отсутствия в анамнезе ЖК симптомов, лечащим врачам следует проявлять бдительность в отношении признаков ЖК язв и кровотечения. Следует рассказать больным о признаках и симптомах нежелательных реакций со стороны ЖКТ и о действиях, которые следует предпринять в случае их возникновения.

У пациентов, одновременно принимающих никорандил и НПВП, включая АСК и ацетилсалицилат лизина, имеется повышенный риск развития

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

тяжёлых осложнений, таких как образование язв и перфораций в ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения.

Вспомогательные вещества

Ко-Плавикс® содержит лактозу. Этот препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, с дефицитом лактазы Лаппа или с синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Ко-Плавикс® содержит также гидрогенизированное касторовое масло, которое может вызвать расстройство желудка и диарею.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственные средства, повышающие риск кровотечения: имеет место повышенный риск возникновения кровотечения из-за потенциального аддитивного эффекта. Одновременный прием лекарственных средств, соотносимых с риском кровотечения, должен осуществляться с осторожностью.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), усиленную ритонавиром или кобицистатом, было продемонстрировано достоверное снижение плазменной концентрации активного метаболита клопидогреля и снижение подавления агрегации тромбоцитов.

Хотя клиническая значимость полученных результатов окончательно не подтверждена, в полученных спонтанных сообщениях описывались ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие усиленную АРТ, у которых наблюдались случаи повторной окклюзии после эндоваскулярной реканализации или перенесенных тромботических явлений при применении нагрузочной дозы клопидогреля. Действие клопидогреля и средний уровень показателей ингибирования тромбоцитов может быть снижен при одновременном применении с ритонавиром. Исходя из вышесказанного, следует избегать одновременного назначения клопидогреля с усиленной АРТ.

Пероральные антикоагулянты: совместное применение Ко-Плавикса с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, так как оно может усилить кровотечение. Хотя прием клопидогреля в дозе 75 мг в сутки не оказывал влияния на фармакокинетику S-варфарина или МНО (международное нормализованное отношение) у пациентов, получающих длительную терапию варфарином, одновременный прием клопидогреля с

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

варфарином повышает риск кровотечения из-за самостоятельных эффектов на гемостаз обоих препаратов.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa: Ко-Плавикс® следует применять с осторожностью у пациентов, получающих одновременно ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Гепарин: Между Ко-Плавиксом® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, ведущее к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства: безопасность одновременного назначения клопидогрела, фибрин специфических или фибрин неспецифических тромболитических средств и гепаринов была оценена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась при совместном применении тромболитических средств и гепарина с АСК. Безопасность приёма Ко-Плавикса® одновременно с другими тромболитическими средствами официально не установлена, поэтому необходимо проявлять осторожность.

НПВС (нестероидные противовоспалительные средства): совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Следовательно, одновременный прием НПВС, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, не рекомендуется.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ибупрофен может подавлять эффект низкой дозы аспирина, оказываемый на агрегацию тромбоцитов, когда они применяются одновременно. Тем не менее, ограниченность этих данных и неопределённость в отношении экстраполяции данных *ex vivo* на клиническую ситуацию означают, что нельзя сделать достоверных выводов в отношении регулярного применения ибупрофена, поэтому эпизодическое применение ибупрофена считается клинически не значимым.

Метамизол: при одновременном приеме метамизол может снижать действие АСК на агрегацию тромбоцитов. Следовательно, комбинация должна применяться с осторожностью у пациентов, принимающих небольшую дозу АСК для кардиопротекции.

СИОЗ (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина): поскольку СИОЗ влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск кровотечений их совместное назначение с клопидогрелом требует осторожности.

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Другая одновременная с клопидогрелем терапия: поскольку клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита отчасти благодаря CYP2C19, применение лекарственных препаратов, которые подавляют активность этого фермента, приведёт, как ожидается, к сниженным концентрациям активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость этого взаимодействия точно неизвестна. В целях предосторожности, не следует одновременно применять сильные или умеренные CYP2C19 ингибиторы.

К лекарственным препаратам, которые подавляют CYP2C19, относятся омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и эфавиренз.

Ингибиторы протонной помпы: назначение 80 мг омепразола один раз в сутки в одно и то же время с клопидогрелем или с 12-часовым промежутком между назначением двух лекарственных средств снижает продолжительность действия активного метаболита на 45% (нагрузочная доза) и 40% (поддерживающая доза). Снижение было связано с 39% (нагрузочная доза) и 21% (поддерживающая доза) подавлением агрегации тромбоцитов. Вероятно, эзомепразол даст такое же взаимодействие с клопидогрелем. В целях предосторожности, не следует одновременно принимать омепразол или эзомепразол. Менее выраженное снижение длительности действия метаболита наблюдалось с пантопразолом или лансопразолом.

Плазменные концентрации активного метаболита были снижены на 20% (нагрузочная доза) и 14% (поддерживающая доза) во время одновременного лечения раз в сутки пантопразолом 80 мг. Это было связано со снижением подавления среднего значения агрегации тромбоцитов на 15% и 11%, соответственно. Эти результаты указывают на то, что клопидогрел может быть назначен с пантопразолом.

Нет доказательств того, что другие лекарственные препараты, которые уменьшают содержание желудочной кислоты, такие как H₂-блокаторы (за исключением циметидина, который является CYP2C19 ингибитором) или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогрела.

Другие лекарственные средства: значимых фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось, когда клопидогрел назначался одновременно с атенололом, нифедипином или в их комбинации. Кроме того, на фармакодинамическую активность клопидогрела не оказывало значительного влияния одновременное применение фенобарбитала или эстрогена. Фармакокинетические свойства дигоксина или теофиллина не

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

изменялись при совместном применении их с клопидогрелем. Антациды не изменили степень абсорбции клопидогрела. Согласно данным из исследования CAPRIE, фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются с помощью CYP2C9, можно с уверенностью применять с клопидогрелем.

CYP2C8 субстрат лекарственных средств: доказано, что клопидогрел увеличивает воздействие репаглинида у здоровых добровольцев. In vitro исследования доказали, что увеличение воздействия репаглинида имеет место благодаря ингибированию CYP2C8 глюкуронидом метаболита клопидогрела. Из-за риска увеличения концентрации в плазме, одновременный прием клопидогрела и лекарственных средств предварительно очищенных CYP2C8 метаболизмом (репаглинид, паклитаксел) должен осуществляться с осторожностью.

Другая одновременная терапия с АСК: сообщалось о взаимодействиях АСК со следующими лекарственными препаратами:

Урикозурические средства (бензбромарон, пробеницид, сульфинпиразон): необходимо соблюдать осторожность, потому что АСК может подавлять эффект урикозурических средств путём конкурентного выведения мочевой кислоты.

Метотрексат: из-за наличия АСК метотрексат, применяемый в дозах выше 20 мг/неделю, следует использовать с осторожностью при приёме Ко-Плавикса, так как последний может снижать почечный клиренс метотрексата, что может привести к токсическому воздействию на костный мозг.

Тенофовир: одновременный прием тенофовира дизопроксил фумарат и НПВС может увеличить риск почечной недостаточности.

Вальпроевая кислота: одновременный прием салицилата натрия и вальпроевой кислоты может привести к снижению связывающего белка вальпроевой кислоты и ингибированию метаболизма вальпроевой кислоты, приводящим к увеличенным уровням сыворотки и свободной вальпроевой кислоты.

Вакцина против ветряной оспы: пациентам не рекомендуется принимать салицилат натрия в течение 6 месяцев после получения противооспенной вакцины. Известны случаи возникновения синдрома Рейе после приема салицилата натрия во время инфекции ветряной оспы.

Диакарб (Ацетазоламид): при одновременном приеме салицилата натрия с диакарбом рекомендуется соблюдать осторожность, т.к. повышается риск метаболического ацидоза.

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Никорандил: у пациентов, одновременно принимающих никорандил и НПВП, включая АСК и ацетилсалицилат лизина, имеется повышенный риск развития тяжёлых осложнений, таких как образование язв и перфораций в ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения.

Другие взаимодействия с АСК: были также зарегистрированы взаимодействия со следующими лекарственными препаратами в случае высоких (противовоспалительных) доз АСК: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), фенитоин, β-блокаторы, мочегонные и оральные гипогликемические средства.

Алкоголь: алкоголь может увеличивать риск желудочно-кишечных нарушений при приеме АСК. Пациентам следует проконсультироваться с врачом о риске желудочно-кишечных нарушений и рвоте при одновременном приеме клопидогрела + ацетилсалициловая кислота с алкоголем, особенно если злоупотребление алкоголем хроническое или злостное.

Другие взаимодействия с Ко-Плавиксом и АСК: не было доказано нежелательных клинически значимых взаимодействий клопидогрела в комбинации АСК в поддерживающих дозах ≤325 мг с другими лекарственными препаратами, включая диуретики, β-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты GРПb/IIIa.

Кроме специальной информации о лекарственных взаимодействиях, приведённой выше, исследований по изучению взаимодействий Ко-Плавикса с некоторыми лекарственными средствами, часто назначаемыми больным с атеротромботическим заболеванием, не проводились.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата Ко-Плавикс® у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Этой популяции не рекомендуется принимать Ко-Плавикс®.

Во время беременности или лактации

Беременность

Клинических данных о воздействии Ко-Плавикса® во время беременности нет. Не следует применять Ко-Плавикс® в первые два триместра

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения клопидогрелом/АСК.

Вследствие наличия АСК в составе препарата, Ко-Плавикс® противопоказан в третьем триместре беременности.

Клопидогрел:

Ввиду отсутствия клинических данных о воздействии клопидогрела во время беременности, в качестве меры предосторожности желательно не принимать клопидогрел в период беременности.

В доклинических исследованиях не выявлено прямых или косвенных неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие.

АСК:

Низкие дозы (до 100 мг/сут)

В ходе клинических исследований было установлено, что дозы до 100 мг/сут, ограниченно применяемые в акушерстве и требующие специализированного мониторинга, являются безопасными.

Дозы 100-500 мг/сут

Клинический опыт применения доз от 100 мг/сут до 500 мг/сут ограничен. В связи с этим к данному диапазону доз применимы рекомендации, приведенные выше и для доз от 500 мг/сут.

Дозы 500 мг/сут и выше

Подавление синтеза простагландинов может негативно влиять на беременность и/или на развитие эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышение риска выкидышей, развития пороков сердца и гастрошизиса после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск развития кардиоваскулярных пороков увеличивался с менее 1% до приблизительно 1,5%. Считается, что риск увеличивается с увеличением дозы и продолжительности лечения. Доклинические исследования показали, что назначение ингибиторов синтеза простагландина приводило к репродуктивной токсичности. Ацетилсалициловую кислоту не следует принимать до 24 недели аменореи (5-й месяц беременности) без крайней необходимости. Женщине, планирующей беременность, или на сроке до 24 недель аменореи (5-й месяц беременности) следует назначать ацетилсалициловую кислоту в максимально низкой дозировке на максимально краткий период лечения.

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

С начала шестого месяца беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут привести к следующим побочным эффектам

у плода:

- сердечно-легочная токсичность (преждевременное закрытие артериального протока и легочная гипертензия);
- почечная дисфункция, которая может развиваться в почечную недостаточность с олигогидроамниозом;

к концу беременности у матери и новорожденного:

- возможное увеличение времени кровотечения, т.к. антиагрегантный эффект может наблюдаться даже при малых дозах;
- ингибирование сократительной деятельности матки, что может приводить к запоздалым или затяжным родам.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли клопидогрел в грудное молоко у человека. Данные доклинических исследований свидетельствуют о выделении клопидогрела в грудное молоко. Известно, что АСК выводится в грудное молоко в ограниченных количествах. Во время лечения Ко-Плавиксом® следует прекратить грудное вскармливание.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Ко-Плавикс® не влияет или же оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Взрослые и лица пожилого возраста

Ко-Плавикс® следует принимать в виде однократной суточной дозы 75 мг/100 мг.

Комбинация фиксированных доз Ко-Плавикс® используется после начала лечения клопидогрелом и АСК, принимавшимися по отдельности, и заменяет отдельные препараты клопидогрела и АСК.

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

Оптимальная продолжительность лечения официально не установлена. Данные клинического исследования свидетельствуют в пользу использования его до 12 месяцев, максимальный положительный эффект наблюдался через 3 месяца. Если применение Ко-Плавикса® прекращено,

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

для больных может быть полезно продолжение лечения антитромбоцитарным лекарственным препаратом.

У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

После появления симптомов терапию следует начинать как можно раньше и продолжать не менее четырёх недель. Положительный эффект комбинации клопидогрела с АСК после четырёх недель лечения при данном заболевании не изучался. Если прием Ко-Плавикса® прекращен, пациенты могут успешно продолжить лечение одним из антитромбоцитарных лекарственных средств.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Ко-Плавикс® у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Этой популяции не рекомендуется принимать данный препарат.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Ко-Плавикс® нельзя применять пациентам с нарушением функции печени. Терапевтический опыт у пациентов с заболеванием печени средней степени тяжести, которые могут иметь геморрагический диатез, ограничен. Следовательно, у таких пациентов Ко-Плавикс® должен применяться с осторожностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

Ко-Плавикс® нельзя применять пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести. Терапевтический опыт у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степеней тяжести ограничен. Следовательно, у таких пациентов Ко-Плавикс® должен применяться с осторожностью.

Метод и путь введения

Для приёма внутрь.

Ко-Плавикс® можно принимать в независимости от приема пищи.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы

Передозировка после приёма клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде кровотечения. Если происходит кровотечение, может потребоваться соответствующее лечение. Антидот фармакологической активности клопидогрела не найден. Если необходима быстрая коррекция удлинённого

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

времени кровотечения, действие клопидогрела может быть прекращено с помощью переливания тромбоцитов.

Следующие симптомы передозировки, связаны с умеренной интоксикацией АСК: головокружение, головные боли, звон в ушах, спутанность сознания и желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота и боль в животе).

При тяжёлой интоксикации бывают серьёзные нарушения кислотно-щелочного равновесия. Начальная гипервентиляция ведёт к респираторному алкалозу. В последующем имеет место респираторный ацидоз, как результат подавления дыхательного центра. Метаболический ацидоз тоже встречается вследствие наличия салицилатов.

Следующие симптомы тоже возможны: гипертермия и потоотделение, ведущие к обезвоживанию, беспокойность, конвульсии, галлюцинации и гипогликемия. Подавление нервной системы может привести к коме, сердечно-сосудистому коллапсу и остановке дыхания. Летальная доза ацетилсалициловой кислоты – 25-30 г. Плазменные концентрации салицилата выше 300 мг/л (1,67 ммоль/л) свидетельствуют об интоксикации.

При острой и хронической передозировке ацетилсалициловой кислотой может возникнуть некардиогенный отек легких.

Передозировка АСК/клопидогрелом, комбинированным препаратом с фиксированной дозировкой, может быть сопряжена с увеличением кровотечения и последующим геморрагическим осложнением из-за фармакологической активности клопидогрела и АСК.

Лечение

Если в организм поступила токсическая доза, необходима госпитализация. При умеренной интоксикации можно вызвать рвоту, а если это не удаётся, показано промывание желудка. Затем назначают активированный уголь (абсорбент) и сульфат натрия (слабительное). Показано подщелачивание мочи (250 ммоль бикарбоната натрия на протяжении 3 часов) при мониторинге рН мочи. Гемодиализ является предпочтительным лечением при тяжёлой степени интоксикации. Другие проявления интоксикации следует лечить симптоматически.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Если пропущен приём одной дозы препарата:

- и если прошло не больше 12 часов после обычного запланированного времени приёма лекарства, больным следует незамедлительно принять дозу и затем принять следующую дозу в обычное запланированное время;

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- но, если прошло больше 12 часов, больным следует принять следующую дозу в обычное запланированное время и не следует принимать двойную дозу.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Перед прекращением или возобновлением лечения свяжитесь со своим лечащим врачом. При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата, и меры, которые следует принять в этом случае

Нежелательные реакции, возникшие при применении только клопидогрела, только АСК или клопидогрела в комбинации с АСК во время клинических исследований или спонтанно сообщённые, представлены ниже. Их частота определялась с использованием следующих общепринятых критериев: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), очень редко ($< 1/10,000$), частота неизвестна (не может быть определена из имеющихся данных). В каждой категории нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьёзности.

Часто

- гематома
- носовое кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боли в животе, диспепсия
- кровоизлияние в кожу и подкожные ткани (кровоподтеки)
- кровотечение из места прокола

Нечасто

- тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия
- внутричерепное кровотечение (в нескольких случаях сообщалось о летальном исходе, особенно у людей пожилого возраста), головная боль, парестезия, головокружение, внутриглазное кровоизлияние (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное)
- язва желудка и 12-перстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм
- сыпь, зуд, кровоизлияние в кожу (пурпура)
- гематурия

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- удлинение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов

Редко

- нейтропения, включая тяжёлую нейтропению
- вертиго
- ретроперитонеальное кровотечение
- гинекомастия

Очень редко

- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия
- сывороточная болезнь
- анафилактоидные реакции
- галлюцинации, спутанность сознания
- нарушение вкусовых ощущений, агезия
- тяжелое кровотечение, кровотечение из операционной раны
- снижение артериального давления (гипотензия)
- кровотечения из дыхательных путей (кровохарканье, лёгочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит
- эозинофильная пневмония
- желудочно-кишечное и ретроперитонеальное (забрюшинное) кровотечение с летальным исходом, панкреатит
- стоматит
- острая печеночная недостаточность, отклонение от нормы функциональных проб печени, гепатит, повышение уровня печеночных ферментов, нарушение функции печени, хронический гепатит
- буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема), острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), ангионевротический отек, лекарственно-обусловленный синдром гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай
- скелетно-мышечное кровотечение (гемартроз), артрит, артралгии, миалгии
- гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови
- лихорадка

Неизвестно (относится к АСК)

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- некардиогенный отёк легких при длительном применении в контексте аллергической реакции из-за АСК
- колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный)
- недостаточность костного мозга, бицитопения
- гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом (Г6ФД) глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы
- синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия /аллергический инфаркт миокарда) в случае аллергической реакции из-за ацетилсалициловой кислоты или клопидогреля
- анафилактический шок
- усиление симптомов пищевой аллергии
- гипогликемия, подагра
- васкулит (включая болезнь Шенлейн-Геноха)
- потеря слуха или звон в ушах
- симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагит, язвенный эзофагит, перфорация, эрозивный гастрит, эрозивный дуоденит; гастродуоденальная язвенная болезнь/перфорация, гастралгия) гастродуоденальная язва/перфорация; симптомы поражения нижнего отдела желудочно-кишечного тракта (язвы, колиты и перфорация тонкого кишечника (тонкой кишки и подвздошной кишки) и толстого кишечника (ободочной кишки и прямой кишки); такие реакции со стороны ЖКТ, связанные с приемом АСК, могут сопровождаться или не сопровождаться кровотечением и возникать при любой дозировке ацетилсалициловой кислоты, а также у пациентов, имеющих или не имеющих предупреждающие симптомы или серьезные явления со стороны ЖКТ в анамнезе
- острый панкреатит на фоне аллергической реакции из-за АСК
- некардиогенный отек легких при длительном применении и в условиях реакции повышенной чувствительности вследствие приема ацетилсалициловой кислоты
- поражение печени, преимущественно гепатоцеллюлярное, гепатит, повышение ферментов печени, отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени, хронический гепатит
- стойкие высыпания
- почечная недостаточность, острое нарушение почечной функции (особенно у больных с существующим нарушением функции почек, сердечная декомпенсация, нефритический синдром или сопутствующее лечение диуретиками)

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Неизвестно (относится к клопидогрелу)

- перекрестная реакция лекарственной гиперчувствительности между тиенопиридинами (например, тиклопидин, празугрел), аутоиммунный инсулиновый синдром, который может привести к тяжёлой гипогликемии, особенно у пациентов с подтипом HLA DRA4 человеческого лейкоцитарного антигена (чаще встречается у японцев).

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

и/или

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, проспект Н.Назарбаева, 187 Б

Тел.: +7 (727) 244-50-96

Факс: +7 (727) 258-25-96

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

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активные вещества: клопидогрела гидросульфат форма II, 97.875 мг (эквивалентно клопидогрелу основанию 75 мг),

кислота ацетисалициловая, гранулированная с крахмалом, 111.111 мг (эквивалентно кислоте ацетилсалициловой 100 мг)

вспомогательные вещества: маннитол, макрогол 6000, целлюлоза микрокристаллическая (с низким содержанием воды, 90 мкг), гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, масло касторовое гидрогенизированное, кислота стеариновая, кремния диоксид безводный коллоидный,

состав пленочной оболочки: Опадри® розовый 32K24375 (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид, триацетин и железа оксид красный), воск карнаубский.

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Бледно-розовые, овальные, слегка выпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой “С75” на одной стороне и “А100” на другой стороне.

Форма выпуска и упаковка

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 4 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

1, рю де ля Вьерж, Амбарес-э-Лаграв, 33565 Карбон-Блан Седекс,

Тел.: +33 (0) 1 53 77 52 00

info.fr@sanofi.com

Владелец регистрационного удостоверения

Санофи Клир эНСи, Франция

54, Рю Ля Боети F-75008 Париж

Тел.: +33 (0) 1 53 77 40 00

info.fr@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

**лекарственных средств от потребителей и ответственной за
пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного
средства**

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаева, 187 Б

Тел.: +7(727) 244-50-96

Факс: +7 (727) 258-25-96

info.KZ@emailph4.aventis.com

Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или
уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном
документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Решение: N031423

Дата решения: 19.08.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или
уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном
документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе