

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «_12_» __05__2021 г.
№N038909

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

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 В01АС30

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:

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

- острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, подвергающихся стентированию в ходе чрескожного коронарного вмешательства

- у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом 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:

- гиперчувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ
- тяжёлое нарушение печеночной функции
- активное 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
- детский и подростковый возраст до 18 лет

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 (см. раздел 4.8). 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

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), сильные индукторы CYP2C19, 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 elective операции, следует пересмотреть необходимость двойной антитромбоцитарной терапии и рассмотреть применение одного антитромбоцитарного агента. Если больному нужно временно прекратить антитромбоцитарную терапию, приём Ко-Плавикса следует прекратить 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).

Пациенты также должны быть проинформированы, 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

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

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

Ожидается, что использование лекарственных средств, индуцирующих активность CYP2C19, приведет к повышению уровня активного метаболита клопидогреля и может усилить риск кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременное применение сильных индукторов CYP2C19.

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

Перекрестные реакции среди тиенопиридинов

В связи с сообщениями о развитии перекрестной реактивности на тиенопиридины, пациентов необходимо оценивать на наличие в анамнезе

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

повышенной чувствительности к тиенопиридинам (например, клопидогрел, тиклопидин, прасугрел) (см. раздел 4.8.). 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 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 пациентов, 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 и кровотечений, 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 чрезмерное.

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 кровотечение. Незначительные симптомы со стороны ЖКТ, такие как диспепсия,

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

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 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 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.

Пероральные антикоагулянты: совместное применение Ко-Плавикса с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, так как оно может усилить кровотечение. Несмотря на то, что прием клопидогрела 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 клопидогрела с 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

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

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-Плавикс® одновременно с другими тромболитическими средствами официально не установлена, поэтому необходимо проявлять осторожность.

НПВС (нестероидные противовоспалительные средства): совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые желудочно-кишечные кровотечения. 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.

Другая одновременная с клопидогрелом терапия: поскольку клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита отчасти благодаря СУР2С19, применение лекарственных препаратов, которые подавляют активность этого фермента, приведёт, как ожидается, к повышению концентрациям активного метаболита клопидогрела.

Рифампицин является мощным индуктором СУР2С19 и вызывает повышение уровня активного метаболита клопидогрела и ингибирование

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

агрегации тромбоцитов, что может повышать риск развития кровотечений. В качестве меры предосторожности одновременный прием индукторов CYP2C19 не рекомендован.

Ингибиторы CYP2C19. Поскольку клопидогрел метаболизируется с образованием активного метаболита в том числе с помощью CYP2C19, применение лекарственных препаратов, ингибирующих активность этого фермента, может привести к снижению содержания 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 являются сильными или умеренными CYP2C19, относятся омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и эфавиренз.

Ингибиторы протоновой 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 снизило продолжительность действия активного метаболита на 45% (нагрузочная доза) и 40% (поддерживающая доза). Снижение было связано с 39% (нагрузочная доза) и 21% (поддерживающая доза) снижением подавления агрегации тромбоцитов. Вероятно, эзомепразол даст такое же взаимодействие с клопидогрелем. Как в наблюдательных, так и клинических исследованиях сообщались противоречивые данные по клиническим результатам этого фармакокинетического / фармакодинамического взаимодействия в отношении значительных кардиоваскулярных событий. В целях предосторожности следует избегать одновременного приема омепразола или эзомепразола.

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 или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогрела.

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

Антиретровирусная терапия (АРТ):

ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие усиленную антиретровирусную терапию (АРТ), имеют повышенный риск сосудистых событий.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих усиленную ритонавиром или кобицистатом АРТ, было продемонстрировано достоверное снижение подавления агрегации тромбоцитов. Хотя клиническая значимость полученных результатов окончательно не подтверждена, в полученных спонтанных сообщениях описывались ВИЧ-инфицированные пациенты, получавшие усиленную АРТ ритонавиром, у которых наблюдались случаи повторной окклюзии после реканализации или тромботические явления на фоне приема нагрузочных доз клопидогреля. Средний уровень ингибирования тромбоцитов может быть снижен при одновременном применении клопидогреля с ритонавиром. Исходя из вышесказанного, следует избегать одновременного назначения клопидогреля с усиленной АРТ.

Другие лекарственные средства: значимых фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось, когда клопидогрель назначался одновременно с атенололом, нифедипином или в их комбинации. Кроме того, на фармакодинамическую активность клопидогреля не оказывало значительного влияния одновременное применение фенобарбитала или эстрогена. Фармакокинетические свойства дигоксина или теофиллина не изменялись при совместном применении их с клопидогрелем. Антациды не изменили степень абсорбции клопидогреля. Согласно данным из исследования CAPRIE, фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются с помощью CYP2C9, можно безопасно применять с клопидогрелем.

CYP2C8 субстрат лекарственных средств: доказано, что клопидогрель увеличивает воздействие репаглинида у здоровых добровольцев. In vitro исследования показали, что увеличение воздействия репаглинида имеет место благодаря ингибированию CYP2C8 глюкуронидом метаболита клопидогреля. Из-за риска увеличения концентрации в плазме, одновременный прием клопидогреля и лекарственных средств преимущественно проходящих метаболизм через CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) должен осуществляться с осторожностью.

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

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

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 салицилатов и вальпроевой кислоты может привести к снижению связывания белка с вальпроевой кислотой и ингибированию метаболизма вальпроевой кислоты, приводящим к увеличенным уровням общей и свободной вальпроевой кислоты в сыворотке.

Вакцина против ветряной оспы: пациентам не рекомендуется принимать салицилаты в течение 6 недель после получения вакцины против ветряной оспы. Известны случаи возникновения синдрома Рейе после приема салицилатов во время инфекции ветряной оспы.

Диакارب (Ацетазоламид): при одновременном приеме салицилатов с ацетазоламидом рекомендуется соблюдать осторожность, т.к. повышается риск метаболического ацидоза.

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 (АКФ), 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 кровотечений при одновременном приеме клопидогрела + ацетилсалициловая кислота с алкоголем, особенно если злоупотребление алкоголем хроническое или злостное.

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

Другие взаимодействия с клопидогрелем и АСК: более 30 000 пациентов принимали участие в клинических исследованиях клопидогрела в комбинации с АСК в поддерживающих дозах ≤ 325 мг и получали множество сопутствующих лекарственных препаратов, включая диуретики, β -блокаторы, ингибиторы АКФ, антагонисты кальция, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты GPIIb/IIIa, клинически значимых нежелательных взаимодействий обнаружено не было.

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.

Как и в случае с другими ингибиторами P2Y₁₂ для перорального применения, одновременный прием опиоидных агонистов может замедлять и снизить абсорбцию клопидогрела, предположительно по причине замедленной эвакуации из желудка. Клиническая значимость не установлена. Для лечения пациентов с острым коронарным синдромом, которым требуется одновременный прием морфина или других опиоидных агонистов, следует рассмотреть вопрос применения антитромбоцитарных средств для парентерального введения.

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 препарат Ко-Плавикс[®].

Во время беременности или лактации

Беременность

Клинических данных о воздействии препарата Ко-Плавикс[®] во время беременности нет. Не следует применять Ко-Плавикс[®] в первые два триместра беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения клопидогрелем/АСК.

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

Клопидогрел

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

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. Таким образом, приведенные ниже рекомендации для доз 500 мг / сут и выше применимы также и для этого диапазона доз.

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.

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;

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

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.

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.

Метод и путь введения

Для приёма внутрь.

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

Длительность лечения

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, для больных может быть полезно продолжение лечения антитромбоцитарным лекарственным препаратом.

У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

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.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы

Клопидогрел: передозировка после приёма клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде кровотечения. Если происходит кровотечение, требуется соответствующее лечение. Антидот фармакологической активности клопидогрела не найден. Если необходима быстрая коррекция удлинённого времени кровотечения, действие клопидогрела может быть прекращено с помощью переливания тромбоцитов.

АСК: данные симптомы ассоциированы с умеренной интоксикацией: 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 также встречается вследствие наличия салицилатов. Учитывая, что дети, младенцы и малолетние дети (2-3 лет) часто наблюдаются на поздних стадиях интоксикации, они, как правило уже достигают стадии ацидоза.

Кроме того, возможны также следующие симптомы: гипертермия и потоотделение, ведущие к обезвоживанию, двигательное беспокойство, конвульсии, галлюцинации и гипогликемия. Угнетение нервной системы может привести к коме, сердечно-сосудистому коллапсу и остановке дыхания. Летальная доза ацетилсалициловой кислоты составляет 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 фиксированной комбинацией АСК/клопидогрелом может быть сопряжена с увеличением кровотечения и последующим геморрагическим осложнением из-за фармакологической активности клопидогрела и АСК.

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

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 pH 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 не прошло 12 часов с установленного графика времени приема препарата, пациентам следует принять дозу препарата незамедлительно, а следующую дозу принять в соответствии с графиком.
- если прошло 12 часов с установленного графика времени приема препарата, пациентам следует принять следующую дозу в соответствии с графиком; принимать двойную дозу не нужно.

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не прекращайте лечение, если об этом не скажет врач. Обратитесь к врачу, прежде чем прекращать или возобновлять лечение.

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 тяжелым 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 тяжёлой степени тяжести. Терапевтический опыт у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степеней тяжести ограничен.

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

Следовательно, у таких пациентов Ко-Плавикс® должен применяться с осторожностью.

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

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

Редко

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

Очень редко

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

- 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
 - колит (включая язвенный или лимфоцитарный)
 - 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, отек
- Неизвестно (относится к АСК)*
- 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

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

- 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)
- 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).

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

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

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 медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

или

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»,
Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.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.

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.

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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

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

Держатель регистрационного удостоверения

Санофи-авентис групп

54, Рю Ля Боети, 75008 Париж, Франция

Тел.: +33 (0) 1 53 77 40 00

Адрес электронной почты: info.fr@sanofi.com

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

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

Решение: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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: N038909

Дата решения: 12.05.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Байсеркин Б. С.

(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