

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от «23»\_\_\_12\_\_\_2016 г.  
№ N005661

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства**

**Ко-Плавикс®**

**Торговое название**

Ко-Плавикс®

**Международное непатентованное наименование**

Нет

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг/100 мг

**Состав**

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  
микrokристаллическая (с низким содержанием воды, 90 мкг),  
гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, масло касторовое  
гидрогенизированное, кислота стеариновая, кремния диоксид безводный  
коллоидный,

*состав оболочки:* Опадри® розовый 32K24375, воск Карнаубский.

**Описание**

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин. Комбинации.

Код АТХ В01АС30

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакокинетика**

#### *Клопидогрел*

#### *Всасывание*

После однократной и повторной пероральных доз 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывался. Средние пиковые плазменные концентрации неизменённого клопидогрела (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после однократного приема пероральной дозы 75 мг) отмечалась приблизительно через 45 минут после приема. На основании выделяемых с мочой метаболитов клопидогрела абсорбция составляет не менее 50%.

#### *Распределение*

Клопидогрел и основной, циркулирующий в крови (неактивный) метаболит вступают в обратимую связь с белками плазмы *in vitro* (98% и 94%, соответственно). В условиях *in vitro* связь является ненасыщаемой в широком диапазоне концентраций.

#### *Биотрансформация*

Клопидогрел в значительной степени метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя основными путями: один опосредован эстеразами и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), другой опосредован множественными изоферментами цитохрома Р450. Сначала клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела, тиолового производного клопидогрела.

Активный метаболит образуется в основном ферментом СYP2C19 при участии нескольких других СYP ферментов, включая СYP1A2, СYP2B6 и СYP3A4. *In vitro* метаболизм по этому пути осуществляется при участии изоферментов СYP3A4, СYP2C19, СYP1A2 и СYP2B6. Активный тиоловый метаболит, который изолируется *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, подавляя тем самым агрегацию тромбоцитов.

$C_{\max}$  активного метаболита увеличивается в два раза как после однократной нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг, так и после приема поддерживающей дозы 75 мг в течение 4 дней.  $C_{\max}$  наблюдается приблизительно в период от 30 до 60 минут после приема.

### *Выведение*

После приема клопидогрела, меченого-  $^{14}\text{C}$ , приблизительно 50% выводится с мочой, около 46% с калом в течение 120 часов после приема. После приема однократной 75 мг пероральной дозы период полувыведения клопидогрела составлял приблизительно 6 часов. Период полувыведения основного циркулирующего (неактивного) метаболита составлял 8 часов после однократного и повторного приёмов.

### *Фармакогенетика*

CYP2C19 вовлечен в образование обоих активных метаболитов и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, как это было оценено в исследованиях агрегации тромбоцитов *ex vivo*, изменяются в зависимости от генотипа CYP2C19.

Аллель CYP2C19\*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 соответствуют нефункциональному метаболизму. Аллели CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 обуславливают большую часть аллелей со сниженной функцией у европейских (85%) и азиатских (99%) медленных метаболитаторов. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или сниженным метаболизмом встречаются менее часто и включают CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 и \*8. Пациенты со статусом медленного метаболитатора будут располагать носительством двух аллелей с утратой функции, как упоминалось выше. Опубликованная частота для CYP2C19 генотипов медленных метаболитаторов составляет приблизительно 2% для европейцев, 4% африканской расы и 14% китайского происхождения. Существуют тесты для определения CYP2C19 генотипа пациента.

### *Особые популяции*

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих особых популяциях неизвестна.

### *Нарушение функции почек*

После повторных 75 мг доз клопидогрела в сутки больным с тяжёлым заболеванием почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин), подавление агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ, было ниже (25%), чем наблюдалось у здоровых субъектов, однако удлинение времени кровотечения было аналогичным тому, что наблюдалось у здоровых, получавших по 75 мг клопидогрела в сутки. Кроме того, клиническая переносимость была хорошей у всех больных.

### *Нарушение функции печени*

После повторных доз клопидогрела по 75 мг в сутки на протяжении 10 дней у больных с тяжёлым нарушением функции печени подавление агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ (аденозиндифосфат), было аналогичным тому, что наблюдалось у здоровых субъектов. Удлинение среднего времени кровотечения в обеих группах было тоже аналогичным.

### *Раса*

Преобладание аллелей CYP2C19, следствием которых является средний и плохой метаболизм CYP2C19, изменяется в зависимости от расы/этнической принадлежности (см. «Фармакогенетика»). Для оценки клинических последствий влияния генотипа этого CYP на клинический исход явлений в литературе имеются лишь ограниченные данные, полученные на азиатских популяциях.

*Ацетилсалициловая кислота (АСК):*

### *Всасывание*

После всасывания АСК, содержащаяся в Ко-Плавиксе, гидролизуеться до салициловой кислоты, при этом пиковые концентрации салициловой кислоты в плазме измеряются в пределах 1 часа после введения, так что через 1,5-3 часа после приема АСК в плазме практически не определяется.

### *Распределение*

АСК плохо связывается с плазменными протеинами, объём распределения невелик (10 л). Её метаболит, салициловая кислота, очень хорошо связывается с плазменными протеинами, но эта связь зависит от концентрации (нелинейная). При низких концентрациях (<100 мкг/мл) приблизительно 90% салициловой кислоты связано с альбумином. Салициловая кислота хорошо распределяется по всем тканям и жидкостям организма, в т.ч. в центральной нервной системе, грудном молоке и тканях плода.

### *Биотрансформация и выведение*

АСК в составе Ко-Плавикса быстро подвергается гидролизу в плазме крови до салициловой кислоты с периодом полувыведения 0,3-0,4 часа для доз АСК 75-100 мг. Салициловая кислота в основном подвергается конъюгации в печени с образованием салицилуровой кислоты, фенольного и ацильного глюкуронидов, а также ряда других второстепенных метаболитов. Плазменный период полувыведения салициловой кислоты в Ко-Плавиксе составляет приблизительно 2 часа. Метаболизм салицилата является насыщаемым, его общий клиренс при высоких концентрациях салициловой кислоты в сыворотке снижается из-за ограниченной способности печени образовывать салицилутовую кислоту и фенольный глюкуронид. После приема токсических доз АСК (10-20 г) возможно увеличение плазменного периода полувыведения до 20 часов. При высоких дозах АСК выведение салициловой кислоты соответствует кинетике нулевого порядка (т.е. скорость выведения неизменна по отношению к плазменной концентрации) с периодом полувыведения от 6 часов и больше. Выведение почками неизменного активного вещества зависит от рН мочи. При повышении рН мочи выше 6,5 почечный клиренс свободного салицилата возрастает с <5% до >80%. После терапевтических доз приблизительно 10% обнаруживается в моче в виде салициловой

кислоты, 75% - в виде салицилмочевой кислоты, 10% - фенольной и 5% - ацетилглюкуронидов салициловой кислоты.

На основании фармакокинетических и метаболических свойств обоих соединений клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не ожидается.

### ***Фармакодинамика***

Клопидогрел, компонент Ко-Плавикса - это пролекарство, один из метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Клопидогрел должен быть метаболизирован ферментами CYP450, чтобы образовался активный метаболит, который подавляет агрегацию тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно подавляет связывание аденозиндифосфата (АДФ) со своим рецептором P2Y<sub>12</sub>, расположенным на тромбоците, и последующую, опосредованную АДФ активацию гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa, тем самым подавляя агрегацию тромбоцитов. Вследствие необратимости образовавшейся связи подвергшиеся воздействию тромбоциты поражаются на весь оставшийся период своего существования (приблизительно 7-10 дней), восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, тоже подавляется путём блокирования распространения активации тромбоцитов, вызываемой высвобождённым АДФ.

Поскольку активный метаболит образуется при участии ферментов системы CYP450, некоторые из которых полиморфны или подавляются другими препаратами, не у всех пациентов степень угнетения тромбоцитов бывает достаточной.

### ***Фармакодинамические эффекты***

Повторные дозы клопидогрела по 75 мг в сутки уже с первого дня обеспечивали значительное подавление агрегации тромбоцитов, вызываемой АДФ; этот эффект прогрессивно усиливался и достигал стадии равновесного состояния между 3 и 7 днями. В стадии равновесного состояния средняя степень ингибирования, наблюдавшаяся при дозе 75 мг в сутки, составляла от 40% до 60%. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходному уровню, как правило, через 5 дней после прекращения лечения.

Ацетилсалициловая кислота подавляет агрегацию тромбоцитов за счёт необратимого подавления простагландиновой циклооксигеназы и, таким образом, подавляет образование тромбоксана А<sub>2</sub>, являющегося индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Этот эффект сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцита.

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ибупрофен при одновременном применении может подавлять действие низкодозового аспирина на агрегацию тромбоцитов. В одном

исследовании при приеме однократной дозы ибупрофена 400 мг в течение 8 часов до или через 30 минут после приема аспирина с быстрым высвобождением (81 мг) сообщалось о снижении эффекта АСК на образование тромбосана или агрегацию тромбоцитов. Однако ограниченность этих данных и неопределенность в отношении экстраполяции данных *ex vivo* на клиническую ситуацию подразумевают отсутствие достоверных выводов о регулярном приеме ибупрофена, причем нерегулярный прием ибупрофена, по всей вероятности, не вызывает клинически значимого эффекта.

### **Показания к применению**

Профилактика атеротромботических событий у взрослых пациентов, уже получающих и клопидогрел, и ацетилсалициловую кислоту (АСК). Ко-Плавик<sup>®</sup> 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 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

### **Способ применения и дозы**

#### *Дозировка*

- Взрослые и пожилые больные

Ко-Плавик<sup>®</sup> следует принимать в виде однократной суточной дозы 75 мг/100 мг.

Ко-Плавик<sup>®</sup> используется после начала лечения клопидогрелом и АСК, принимавшихся по отдельности.

- 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 (см. «Фармакодинамика»). Если применение Ко-Плавикса прекращено, для больных может быть полезно продолжение лечение 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 (см. «Фармакодинамика»). Если прием Ко-Плавикса прекращен, пациенты могут успешно продолжить лечение одним из антитромбоцитарных лекарственных средств.

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

- *Педиатрическая популяция*

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

- *Нарушение почечной функции*

Ко-Плавикс® не должны принимать больные с тяжёлым нарушением почечной функции (см. «Противопоказания»). Опыт по лечению больных с легкой и средней степенью нарушения почечной функции ограничен (см. «Особые указания»), поэтому Ко-Плавикс® должен применяться у этих больных с осторожностью.

- *Нарушение печёночной функции*

Ко-Плавикс® нельзя принимать больным с тяжёлым нарушением функции печени (см. «Противопоказания»). Опыт по лечению больных со средней степенью нарушения функции печени, у которых возможен геморрагический диатез, ограничен (см. «Особые указания»). Поэтому Ко-Плавикс® должен применяться у этих больных с осторожностью.

*Способ введения*

Для приёма внутрь.

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

### **Побочные явления**

Кровотечение является самой частой (9,3%) нежелательной реакцией, которая сообщалась, главным образом, в первый месяц лечения. Нежелательные реакции, возникавшие при монотерапии клопидогрелом, монотерапии АСК, комбинации АСК с клопидогрелом во время клинических исследований, или реакции, которые были заявлены спонтанно, указаны ниже. Их частота описывается с использованием следующих условных обозначений: частые ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1.000$  до  $<1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10.000$  до  $<1/1.000$ ), очень редкие ( $<1/10.000$ ), неизвестно (нельзя определить на основании имеющихся данных).

*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), головная боль, парестезия, головокружение, внутриглазное кровоизлияние (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное)
- язва желудка и 12-перстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм
- сыпь, зуд, пурпура
- гематурия
- удлинение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов

*Редко*

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

*Очень редко*

- тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. «Особые указания»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия
- сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции
- галлюцинации, спутанность сознания
- нарушение вкусовых ощущений
- тяжелое кровотечение, кровотечение из операционной раны
- снижение артериального давления (гипотензия)
- кровотечения дыхательной системы (кровохарканье, лёгочное кровотечение, бронхоспазм, интерстициальный пневмонит)
- эозинофильная пневмония
- желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом, панкреатит
- колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный)
- стоматит
- острая печеночная недостаточность, отклонение от нормы функциональных проб печени, 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

*Частота неизвестна*

- недостаточность костного мозга, бицитопения
- гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом (ГбФД) глюкозо-6-фосфат- дегидрогеназы
- синдром Коуниса в случае аллергической реакции из-за ацетилсалициловой кислоты
- анафилактический шок, перекрестная реакция лекарственной гиперчувствительности между тиенопиридинами (например, тиклопидин, празугрел) (см. «Особые указания»), усиление симптомов пищевой аллергии
- гипогликемия, подагра (см. «Особые указания»)
- васкулит (включая болезнь Шенлейн-Геноха)
- потеря слуха или звон в ушах
- нарушения со стороны верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (эзофагит, язвенный эзофагит, перфорация, эрозивный гастрит, эрозивный дуоденит; гастродуоденальная язвенная болезнь/перфорация) гастродуоденальная язва/перфорация; нарушения со стороны нижнего отдела желудочно-кишечного тракта (небольшие [тонкая и подвздошная кишка] и большие [толстая и прямая кишка] язвы кишечника, колит и перфорация кишечника; симптомы со стороны верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, такие как гастралгия (см. «Особые указания»); 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 в контексте 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, 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)

#### *Сообщение подозреваемых побочных реакций*

Важно сообщение подозреваемых побочных реакций после регистрации лекарственного средства. Это позволяет вести непрерывный мониторинг баланса пользы/риска лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

### **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
- тяжёлое нарушение почечной функции
- третий триместр беременности (см. «Особые указания»)

### **Лекарственные взаимодействия**

*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 (см. «Особые указания»). Хотя 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 больных, получающих одновременно ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (см. «Особые указания»).

*Гепарин:* в клинических исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев, клопидогрел не повлек за собой необходимости в изменении дозы или изменения эффекта гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не влияло на подавление агрегации тромбоцитов, обусловленное клопидогрелем. Между Ко-Плавиксом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, ведущее к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. «Особые указания»).

*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 (см. «Побочные действия»). Безопасность приёма Ко-Плавикса одновременно с другими тромболитическими средствами официально не установлена, поэтому необходимо проявлять осторожность (см. «Особые указания»).

*НПВС (нестероидные противовоспалительные средства):* в клинических исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Следовательно, одновременный прием НПВС, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, не рекомендуется (см. «Особые указания»). 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 (см. «Фармакодинамика»).

*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 клопидогрелем требует осторожности.

*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 одобрять одновременное применение сильных или умеренных СYP2C19 ингибиторов (см. «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

К лекарственным препаратам, которые подавляют СYP2C19, 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 снизил 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 обоих наблюдательных и клинических исследованиях сообщались противоречивые данные по клиническим результатам этого фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия в период значительных сердечно-сосудистых событий. В целях предосторожности, не следует одобрять одновременный прием омепразола или эзомепразола (см. «Особые указания»). 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 H<sub>2</sub>-блокаторы (за исключением циметидина, который является СYP2C19 ингибитором) или антациды, влияют на антиромбоцитарную активность клопидогрела.

*Другие лекарственные средства:* был проведен ряд других клинических исследований с клопидогрелем и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможного фармакодинамического и фармакокинетического (ФК) взаимодействия. Клинически значимых фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось, когда клопидогрел назначался одновременно с ателололом, нифедипином или в их комбинации. Кроме того, на фармакодинамическую активность клопидогрела не оказывало значительного влияния одновременное применение фенобарбитала или эстрогена. Фармакокинетические свойства дигоксина или теofilлина не 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 глюкурономидом 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.

*Противооспенная вакцина:* 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.

*Другие взаимодействия с АСК:* были также зарегистрированы взаимодействия со следующими лекарственными препаратами в случае высоких (противовоспалительных) доз АСК: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ацетазоламид, антиконвульсанты (фенитоин и вальпроевая кислота),  $\beta$ -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:* более 30 000 пациентов принимали участие в клинических исследованиях клопидогрела в комбинации АСК в поддерживающих дозах  $\leq 325$  мг и получали множество сопутствующих лекарственных препаратов, включая диуретики,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты GРIb/IIIa не имеет существенных с клинической точки зрения нежелательных взаимодействий.

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.

## **Особые указания**

### *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 картины крови и /или другие соответствующие анализы (см. «Побочные явления»). Ко-Плавикс<sup>®</sup> 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, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или тромболитики. 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 (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Перед любой запланированной хирургической операцией и приёмом любого нового лекарственного препарата больным следует предупредить врачей и стоматологов о том, что они принимают Ко-Плавикс<sup>®</sup>. Если рассматривается вопрос об элективной 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 сказать больным, 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 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 см. «Лекарственные взаимодействия» и «Фармакокинетика»).

*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) (см. «Побочные действия»). 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 больных 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 кровотечение. 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 (см. «Побочные действия»).

### *Вспомогательные вещества*

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

Этот лекарственный препарат содержит также гидрогенизированное касторовое масло, которое может вызвать расстройство желудка и диарею.

### *Беременность*

Клинических данных о воздействии Ко-плавиксом во время беременности нет. Не следует применять Ко-плавикс® в первые два триместра 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 желателен не принимать клопидогрел во 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 ниже.

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 приводил 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;
- 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.

#### *Фертильность*

Данных о фертильности в связи с применением Ко-Плавикса нет. В доклинических исследованиях не доказано, что клопидогрел влияет на фертильность. Неизвестно, влияет ли АСК на фертильность.

*Особенности влияния лекарственного средства 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.

### **Передозировка**

Данных касающихся передозировки Ко-Плавиксом нет.

*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 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. Ввиду того, что дети, грудные дети и дети раннего возраста часто попадают к врачу на поздней стадии интоксикации, то обычно стадия ацидоза у них уже наступила.

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 (см. «Побочные действия»).

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.

#### **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.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Производитель/Упаковщик**

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

*Адрес местонахождения:* 1, rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, 33565, CARBON BLANC CEDEX, France

#### **Владелец регистрационного удостоверения**

Санофи Клир эНСи, Франция

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)*

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [quality.info@sanofi.com](mailto:quality.info@sanofi.com)

*Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства*

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187 Б  
телефон: 8-727-244-50-96  
факс: 8-727-258-25-96  
e-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)