

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау және  
әлеуметтік даму министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық қызметті  
бақылау комитеті Төрағасының  
2016 жылғы “23” \_\_\_\_ 12 \_\_\_\_  
№ N005661 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық  
қолдану жөніндегі  
нұсқаулық  
Ко-Плавикс®**

**Саудалық атауы**  
Ко-Плавикс®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Жоқ

**Дәрілік түрі**  
Үлбірлі қабықпен қапталған 75 мг/100 мг таблеткалар

**Құрамы**

Бір таблетканың құрамында

*белсенді заттар:* 97,875 мг - клопидогрел гидросульфаты формасы II (75 мг - клопидогрел негізіне баламалы)

111, 111 мг - ацетилсалицил қышқылы, түйіршікті крахмалы бар (100 мг - ацетилсалицил қышқылына баламалы),

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

*қабықтың құрамы:* қызғылт опадри® 32K24375, Карнауб балауызы.

**Сипаттамасы**

Бозғылт-қызғыш түсті, сопақша, сәл дөңес, үлбірлі қабықпен қапталған, бір жақ бетінде ойып жазылған “С75” жазуы және басқа жақ бетінде “А100” жазуы бар таблеткалар.

**Фармакотерапиялық тобы**

Тромбозға қарсы дәрілер. Гепаринді қоспағанда, тромбоциттер агрегациясының тежегіштері. Біріктірілімдер.

АТХ коды В01АС30

## **Фармакологиялық қасиеттері**

### **Фармакокинетикасы**

#### *Клопидогрел*

#### *Сіңуі*

Тәулігіне 75 мг дозасын бір рет және қайтадан пероральді түрде қабылдағаннан кейін клопидогрел тез сіңген. Өзгеріске ұшырамаған клопидогрелдің ең жоғары шектегі орташа концентрациясы (пероральді түрде қабылданатын 75 мг дозаны бір рет қабылдағаннан кейін шамамен 2,2-2,5 нг/мл) оны қабылдағаннан кейін шамамен 45 минуттан соң білінді. Несеппен бірге бөлініп шығатын клопидогрел метаболиттерінің сіңірілуі кем дегенде 50% құрайды.

#### *Таралуы*

Клопидогрел және негізгі, қан айналымындағы (белсенді емес) метаболит плазма ақуыздарымен *in vitro* (тиісінше, 98% және 94%) қайтымды байланысқа түседі. *In vitro* жағдайындағы байланыс концентрациялардың ауқымды диапазонында қанықпаған болып табылады.

#### *Биотрансформациясы*

Клопидогрел бауырда едәуір дәрежеде метаболизденеді. *In vitro* және *in vivo* клопидогрел негізгі екі жолмен метаболизденеді: біреуі эстеразалар арқылы және белсенді емес карбон қышқылының туындысын түзе отырып гидролизге әкеледі (айналымдағы метаболиттердің 85%-ы), басқасы Р450 цитохромының көптеген изоферменттері арқылы. Алдымен клопидогрел аралық метаболит болып табылатын 2-оксо-клопидогрелге дейін метаболизденеді. Аралық метаболит 2-оксо-клопидогрелдің кейінгі метаболизмі клопидогрелдің белсенді метаболитінің, клопидогрелдің тиолды туындысының түзілуіне әкеледі. Осы жолмен *in vitro* метаболизм СYP3A4, СYP2C19, СYP1A2 және СYP2B6 изоферменттерінің қатысуымен жүзеге асады. Белсенді метаболит СYP1A2, СYP2B6 және СYP3A4 қоса, басқа да бірнеше СYP ферменттерінің қатысуымен, негізінен СYP2C19 ферментімен түзіледі. *In vitro* бөлектенген белсенді тиолды метаболит тромбоциттер рецепторларымен тез және қайтымсыз байланысып, осылайша, тромбоциттердің агрегациясын басады.

Белсенді метаболиттің  $C_{max}$  клопидогрелдің бір реттік жүктеме 300 мг дозасын қабылдағаннан кейін де, сондай-ақ демеуші 75 мг дозасын 4 күн бойы қабылдағаннан кейін де екі есе артады.  $C_{max}$  қабылдаудан кейін шамамен 30-дан 60 минутқа дейін байқалады.

#### *Шығарылуы*

$^{14}C$  таңбаланған клопидогрелді қабылдағаннан кейін шамамен 50%-ы несеппен бірге, қабылдаудан кейінгі 120 сағат ішінде 46%-ға жуығы нәжіспен бірге шығарылады. Бір реттік 75 мг пероральді дозаны қабылдағаннан кейін клопидогрелдің жартылай шығарылу кезеңі шамамен 6 сағатты құрайды. Негізгі айналымдағы (белсенді емес) метаболиттің

жартылай шығарылу кезеңі бір реттік және қайталап қабылдаудан кейін 8 сағатты құрайды.

#### *Фармакогенетикасы*

CYP2C19 екі белсенді метаболиттің де және аралық метаболит 2-оксо-клопидогрелдің де түзілуін қамтиды. Клопидогрелдің белсенді метаболитінің фармакокинетикасы және антитромбоциттарлы әсерлері, тромбоциттердің *ex vivo* бірігуіне жасалған зерттеулерде бағаланғандағыдай, CYP2C19 генотипіне байланысты өзгереді.

CYP2C19\*2 және CYP2C19\*3 аллельдерінің функционалдық емес метаболизміне сәйкес келген кездегідей, CYP2C19\*1 аллельдің функционалдық метаболизміне толық сәйкес келеді. CYP2C19\*2 және CYP2C19\*3 аллельдері еуропалықтарда (85%) және азиялықтарда (99%) баяу метаболиторлардың функциясы төмендеген аллельдердің үлкен бөлігін жүзеге асырады. Метаболизмнің болмауымен немесе төмендеуімен астасқан басқа аллельдер сирек кездеседі және CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 және \*8 аллельдерді қамтиды. Баяу метаболитор статусы бар пациенттер жоғарыда айтылғандай, функциясын жоғалтқан екі аллельдің тасымалдаушысы болады. Баяу метаболиторлардың CYP2C19 генотиптерінің жарияланған жиілігі еуропалықтарда шамамен 2%, африкалық нәсілділерде 4% және тегі қытайлықтарда 14% құрайды. Пациенттің CYP2C19 генотипін анықтау үшін тестілер бар.

#### *Ерекше популяциялар*

Клопидогрелдің белсенді метаболитінің осы популяциялардағы фармакокинетикасы белгісіз.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Бүйрек аурулары ауыр (креатинин клиренсі минутына 5 мл-ден 15 мл-ге дейін болатын) науқастар клопидогрелді күніне 75 мг-ден қайталап қабылдағаннан кейін АДФ-тан туындаған тромбоциттердің бірігуінің басылуы дені сау адамдарда байқалғаннан әлсіздеу (25%) болды, алайда қан кету уақытының ұзаруы күніне 75 мг клопидогрел қабылдаған дені сау адамдарда байқалғанға ұқсас болды. Бұдан басқа, клиникалық жағымдылығы барлық науқастарда да жақсы болды.

#### *Бауыр функциясының бұзылуы*

10 күн бойы клопидогрелдің тәулігіне 75 мг-лік қайталанған дозасынан кейін бауыр функциясының бұзылуы ауыр науқастарда АДФ-тан (аденозиндифосфаттан) туындаған тромбоциттердің бірігуінің басылуы дені сау адамдарда байқалғанға ұқсас болды. Екі топта да қан кетудің орташа уақытының ұзаруы да ұқсас болды.

#### *Нәсілі*

CYP2C19 метаболизмінің орташа және нашар болуы салдарынан CYP2C19 аллельдердің басым болуы нәсіліне/этникалық тегіне байланысты өзгеріп отырады («Фармакогенетикасын» қараңыз). Осы CYP генотипінің клиникалық нәтижесіне ықпал етуінің клиникалық салдарын бағалау үшін әдебиеттерде азиялық популяциялардан алынған шектеулі деректер ғана бар.

### *Ацетилсалицил қышқылы(АСҚ):*

#### *Сіңуі*

Ко-Плавикстің құрамындағы АСҚ сіңгеннен кейін салицил қышқылына дейін гидролизденеді, мұндайда плазмадағы салицил қышқылының ең жоғары шектік концентрациялары препаратты енгізгеннен кейін 1 сағат ішінде өлшенеді, демек, АСҚ-ны қабылдағаннан кейін плазмада ол 1,5-3 сағаттан соң тіпті білінбейді.

#### *Таралуы*

АСҚ плазмалық протеиндермен нашар байланысады, таралу көлемі үлкен емес (10 л). Оның метаболиті, салицил қышқылы плазмалық протеиндермен өте жақсы байланысады, бірақ бұл байланыс концентрацияларға байланысты болады (дозаға байланысты емес). Төмен концентрацияларда (<100 мкг/мл) салицил қышқылының шамамен 90%-ы альбуминмен байланысты. Салицил қышқылы организмнің барлық тіндеріне және сұйықтықтарына, соның ішінде орталық жүйке жүйесіне, емшек сүтіне және шарана тіндеріне жақсы таралады.

#### *Биотрансформациясы және шығарылуы*

Ко-Плавикс құрамындағы АСҚ қан плазмасында салицил қышқылына дейін, АСҚ 75-100 мг дозалары үшін 0,3-0,4 сағаттық жартылай шығарылу кезеңімен, тез гидролизге ұшырайды. Салицил қышқылы негізінен бауырда салицилур қышқылын, фенольді және ацильді глюкуронидтер, сондай-ақ бірқатар басқа қосалқы метаболиттер түзе отырып, конъюгацияға ұшырайды. Ко-Плавиксте салицил қышқылының плазмалық жартылай шығарылу кезеңі шамамен 2 сағатты құрайды. Салицилаттың метаболизмі қаныққан болып табылады, сарысудағы салицил қышқылының жоғары концентрацияларында, бауырдың салицил қышқылын және фенольді глюкуронид түзу қабілетінің шектелуіне байланысты, оның жалпы клиренсі төмендейді. АСҚ-ның уытты дозаларын (10-20 г) қабылдағаннан кейін плазмалық жартылай шығарылу кезеңі 20 сағатқа дейін артуы мүмкін. АСҚ-ның жоғары дозаларында салицил қышқылының шығарылуы 6 сағаттық және одан көп жартылай шығарылу кезеңімен нөлдік реттің кинетикасына (яғни шығарылу жылдамдығы плазмалық концентрациясына қатысты өзгермейді) сәйкес келеді. Өзгермеген белсенді заттың бүйрек арқылы шығарылуы несептің рН-на байланысты. Несептің рН-ы 6,5-тен жоғары болғанда бос салицилаттың бүйректік клиренсі <5%-дан >80%-ға дейін өседі. Емдік дозалардан кейін шамамен 10%-ы несептен салицил қышқылы түрінде, 75%-ы салицилнесеп қышқылы түрінде, 10%-ы фенол қышқылы және 5%-ы салицил қышқылының ацетилглюкуронидтері түрінде табылады.

Екі қосылыстың фармакокинетикалық және метаболизмдік қасиеттерінің негізінде клиникалық тұрғыдан маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер күтілмейді.

#### ***Фармакодинамикасы***

Клопидогрел, Ко-Плавикс компоненті, бұл ізашар дәрі, оның метаболиттерінің бірі тромбоциттердің бірігуінің тежегіші болып

табылады. Клопидогрел тромбоциттердің бірігуін басатын белсенді метаболит түзілуі үшін CYP450 ферменттерімен метаболизденуі тиіс. Клопидогрелдің белсенді метаболиті аденозиндифосфаттың (АДФ) тромбоцитте орналасқан өзінің P2Y<sub>12</sub> рецепторымен байланысқа түсуіне, гликопротеинді GPIIb/IIIa кешенінің АДФ арқылы белсенділенуіне селективті түрде кедергі жасайды, осылайша тромбоциттердің бірігуін басады. Пайда болған байланыстың қайтымсыздығы салдарынан әсер етуге ұшыраған тромбоциттер өзінің тіршілігінің қалған бүкіл кезеңі (шамамен 7-10 күн) ішінде зақымданады, тромбоциттер функциясының қалпына келуі тромбоциттердің қайта жаңару жылдамдығына сәйкес жүреді. АДФ-ден айырмашылығы бар агонистерден тромбоциттердің бірігуі де АДФ-нің босап шығуынан тромбоциттер белсенділігінің таралуын бөгеу арқылы басылуы мүмкін.

Белсенді метаболит CYP450 жүйесінің ферменттерімен қатысуымен түзілетіндіктен, олардың кейбіреулері полиморфты немесе басқа препараттармен басылады, тромбоциттердің бәсеңдеу дәрежесі пациенттердің барлығында бірдей жеткілікті бола бермейді.

#### *Фармакодинамикалық әсерлері*

Клопидогрелдің тәулігіне 75 мг дозасын қайталау бірінші күннен-ақ АДФ әсерінен тромбоциттердің бірігуінің елеулі түрде басылуын қамтамасыз етті; бұл әсер үдеп күшейді және тепе-тең жағдайдағы сатыға 3 және 7 күндер арасында жетті. Тепе-тең жағдайдағы сатыда күніне 75 мг доза байқалған орташа тежелу дәрежесі 40%-дан 60%-ға дейінді құрады. Тромбоциттердің бірігуі және қан кету уақыты емдеуді тоқтатқаннан кейін 5 күннен соң, әдеттегідей, бастапқы деңгейіне біртіндеп оралды.

Ацетилсалицил қышқылы тромбоциттердің бірігуін простагландинді циклооксигеназаның қайтымсыз басылуы есебінен төмендетеді, осылайша тромбоциттердің бірігуінің және вазоконстрикциялардың индукторы болып табылатын А<sub>2</sub> тромбоксанның пайда болуын басады. Бұл әсері тромбоциттің бүкіл тіршілігінде сақталады.

Іс-тәжірибелік зерттеулердің деректері ибупрофен бір мезгілде қолданғанда төмен дозалы аспиринді тромбоциттердің бірігуіне әсерін басуы мүмкіндігін айғақтайды. Бір зерттеулерде ибупрофеннің бір реттік 400 мг дозасын тез босап шығатын (81 мг) аспиринді қабылдаудан 8 сағат бұрын немесе қабылдаудан кейін 30 минуттан соң тромбоксанның түзілуіне немесе тромбоциттердің бірігуіне АСК әсерінің төмендегені жөнінде мәлімделді. Алайда осы деректердің шектеулілігі және экстраполяция *ex vivo* деректерінің клиникалық жағдайға қатысының белгісіздігі ибупрофенді ұдайы қабылдау жөнінде нақты қорытындының жоқ екендігін түспалдайды, бұған қоса ибупрофенді жүйесіз қабылдау, бар мүмкіндігінше, клиникалық тұрғыдан маңызды әсерді туындатпайды.

#### **Қолданылуы**

Клопидогрелді де, және ацетилсалицил қышқылын да (АСК) қолданып жүрген ересек пациенттерде атеротромбоздық жағдайлардың

профилактикасында. Ко-Плавикс® мыналарда емді жалғастыру үшін оның құрамына кіретін белсенді заттары бар тұрақты дозада бекітілген дәрілік препарат болып табылады:

- ST сегментінің жоғарылауынсыз жедел ағымды коронарлы синдромда (тұрақсыз стенокардия немесе Q тісшесінсіз миокард инфарктісі), тері арқылы коронарлы араласым барысында стенттеу жүргізілген пациенттерді қоса

- дәрі-дәрмекпен емделіп жүрген және тромболитикалық ем жүргізу мүмкіндігі бар, ST сегментінің жоғарылауымен жедел миокард инфарктісі бар пациенттерде.

## **Қолдану тәсілі және дозалары**

### *Дозалау*

- Ересектерге және егде жастағы науқастарға

Ко-Плавикс® препаратын бір реттік тәуліктік 75 мг/100 мг дозада қабылдаған жөн.

Ко-Плавикс® клопидогрел және АСҚ жекелей қабылданатын емді бастағаннан кейін қолданылады.

- *ST сегменті көтерілмеген жедел коронарлы синдромы бар пациенттерде* (тұрақсыз стенокардия немесе Q тісшесінсіз миокард инфарктісі): Емдеудің оңтайлы ұзақтығы ресми анықталған жоқ. Клиникалық зерттеу деректері оны 12 айға дейін қолданудың пайдасын айғақтайды, және ең жоғары жағымды әсер 3 айдан кейін байқалды («Фармакодинамикасын» қараңыз). Егер Ко-Плавиксті қолдану тоқтатылса, науқастар үшін антитромбоцитарлы дәрілік препаратпен емдеуді жалғастырған пайдалы болуы мүмкін.

- *ST сегментінің көтерілуі қатар жүретін жедел миокард инфарктісі бар пациенттерде*: симптомдар пайда болғаннан кейін емдеуді мүмкіндігінше ертерек бастаған және кем дегенде төрт апта жалғастырған жөн. Осы ауруларда клопидогрелді АСҚ-мен біріктіріп төрт апта емдегеннен кейін болатын жағымды әсер зерттелген жоқ («Фармакодинамикасын» қараңыз). Егер Ко-Плавиксті қабылдау тоқтатылса, пациенттер антитромбоцитарлы дәрілік заттардың бірімен емдеуді ойдағыдай жалғастыра алады.

Егер препараттың бір дозасы қабылданбай қалса:

- егер дәріні қабылдаудың әдеттегі жоспарланған уақытынан кейін 12 сағаттан аспаса, науқастар дозаны кідіртпей қабылдағаны және содан кейін келесі дозаны әдеттегідей жоспарланған уақытта қабылдағаны жөн

- егер 12 сағаттан астам уақыт өтсе: науқастар келесі дозаны жоспарланған уақытында қабылдағаны жөн және дозаны қосарлап қабылдауға болмайды.

- *Педиатриялық популяция*

Ко-Плавикстің балалардағы және 18 жасқа толмаған жасөспірімдердегі қауіпсіздігі және тиімділігі анықталған жоқ. Бұл популяциядағылар Ко-Плавикс® препаратын қабылдамауы керек.

- *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Ко-Плавикс® бүйрек функциясының бұзылуы ауыр науқастар қабылдамауы тиіс. («Қолдануға болмайтын жағдайларды» қараңыз). Бүйрек функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар науқастарды емдеу тәжірибесі шектеулі («Айрықша нұсқауларды» қараңыз), сондықтан Ко-Плавикс® бұл науқастарға сақтықпен қолданылуы тиіс.

*- Бауыр функциясының бұзылуы*

Ко-Плавикс® препаратын бауыр функциясының бұзылуы ауыр науқастардың қабылдауына болмайды. («Қолдануға болмайтын жағдайларды» қараңыз). Бауыр ауруларының айқындылығы орташа болатын, геморрагиялық диатез болуы мүмкін науқастарды емдеу тәжірибесі шектеулі («Айрықша нұсқауларды» қараңыз). Сондықтан Ко-Плавикс® бұл науқастарға сақтықпен қолданылуы тиіс.

*Енгізу тәсілдері*

Ішке қабылдауға арналған

Ко-Плавикс® препаратын ас қабылдауға қарамай-ақ қабылдауға болады.

### **Жағымсыз әсерлері**

Қан кету негізінен емнің алғашқы айында мәлімделген өте жиі жағымсыз реакция (9,3%) болып табылады. Клиникалық зерттеулер кезінде клопидогрелмен монотерапияда, АСҚ-мен монотерапияда, АСҚ-ны клопидогрелмен біріктіргенде пайда болған жағымсыз реакциялар, және өздігінен мәлімделген реакциялар төменде көрсетілген. Олардың жиілігі келесі шартты белгілерді пайдалана отырып, сипатталған: жиі ( $\geq 1/100$   $< 1/10$  дейін), жиі емес ( $\geq 1/1.000$   $< 1/100$  дейін), сирек ( $\geq 1/10.000$   $< 1/1.000$  дейін), өте сирек ( $< 1/10.000$ ), белгісіз (қолда бар деректер негізінде анықтауға болмайды).

*Жиі*

- гематома
- мұрыннан қан кету
- асқазан-ішектік қан кету, диарея, іштің ауыруы, диспепсия
- теріге және теріастылық тіндерге қан құйылу (қанталаулар)
- тесілген жерден қан кету

*Жиі емес*

- тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия
- бас сүйекішілік қан кету (бірнеше жағдайларда өліммен аяқталғаны мәлімделген), бас ауыру, парестезия, бас айналу, көзішілік қан құйылу (конъюнктивальді, окулярлы, ретинальді)
- асқазан мен 12 елі ішектің ойық жарасы, гастрит, құсу, жүректің айнуы, іш қату, метеоризм
- бөртпе, қышыну, пурпура
- гематурия
- қан кету уақытының ұзаруы, нейтрофильдер санының кемуі, тромбоциттер санының кемуі

### *Сирек*

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

### *Өте сирек*

- тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП) («Айрықша нұсқауларды» қараңыз), апластикалық анемия, панцитопения, агранулоцитоз, ауыр тромбоцитопения, жүре пайда болған А гемофилиясы, гранулоцитопения, анемия
- сарысу құю ауруы, анафилактоидты реакциялар
- елестеулер, сананың шатасуы
- дәм сезудің бұзылуы
- ауыр қан кету, операция жасалған жарадан қан кету
- артериялық қысымның төмендеуі (гипотензия)
- тыныс алу жүйесінен қан кетулер (қан түкіру, өкпеден қан кету, бронхтың түйілуі, интерстициальді пневмонит)
- эозинофильді пневмония
- асқазан-ішектік және ретроперитонеальді қан кетудің өліммен аяқталуы, панкреатит
- колит (соның ішінде ойық жаралы немесе лимфоцитарлы)
- стоматит
- жедел бауыр жеткіліксіздігі, бауырдың функциональді сынамаларының қалыптан ауытқуы, гепатит
- буллезді дерматит (уытты эпидермальді некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, көп формалы эритема), жедел жайылған экзантематозды пустулез (AGEP), ангионевроздық ісіну, дәрі әсерінен болған аса жоғары сезімталдық, эозинофилиясы және жүйелік симптомдары бар (DRESS), эритематозды немесе эксфолиативті бөртпе, есекжем, экзема, жалпақ теміреткі
- қаңқа-бұлшықеттен қан кету (гемартроз), артрит, артралгиялар, миалгиялар
- гломерулонефрит, қанда креатинин деңгейінің жоғарылауы
- қызба

### *Жиілігі белгісіз*

- сүйек кемігінің жеткіліксіздігі, бицитопения
- глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (Г6ФД) тапшылығы бар пациенттердегі гемолиздік анемия
- ацетисалицил қышқылынан болатын аллергиялық реакциялар жағдайындағы Коунис синдромы
- анафилаксиялық шок, тиенопиридиндер (мысалы, тиклопидин, празугрел) арасында дәрілік аса жоғары сезімталдықтың айқаспалы реакциясы («Айрықша нұсқауларды» қараңыз), тағамдық аллергия симптомдарының күшеюі
- гипогликемия, подагра («Айрықша нұсқауларды» қараңыз)

- - васкулит (Шенлейн-Генох ауруын қоса)
- естудің жоғалуы және құлақтың шыңылдауы
- асқазан-ішек жолының жоғарғы бөлігі тарапынан бұзылулар (эзофагит, ойық жаралы эзофагит, перфорация, эрозиялық гастрит, эрозиялық дуоденит; гастродуоденальді ойық жара ауруы/перфорация) гастродуоденальді ойық жара/перфорация; асқазан-ішек жолының төменгі бөлімі тарапынан бұзылулар (шағын [жіңішке және мықын ішек] және үлкен [тоқ және тік ішек] ішектің ойық жарасы, колит және ішек перфорациясы; гастралгия сияқты асқазан-ішек жолының жоғарғы бөлігі тарапынан симптомдар («Айрықша нұсқауларды» қараңыз). АСҚ қабылдаумен байланысты АІЖ тарапынан мұндай реакциялар қан кетумен қатар жүруі немесе қатар жүрмеуі және ацетилсалицил қышқылының кез келген дозасында, сондай-ақ анамнезінде АІЖ тарапынан ескертетін симптомдары немесе ауыр бұзылулары бар немесе жоқ пациенттерде болуы мүмкін
- АСҚ болатын аллергиялық реакциялармен астасқан жедел панкреатит
- ұзақ қолданғанда және ацетилсалицил қышқылын қабылдау салдарынан жоғары сезімталдық реакциялары жағдайларында өкпенің кардиогендік емес ісінуі
- бауырдың зақымдануы, көбіне гепатоцеллюлярлы, гепатит, бауыр ферменттерінің жоғарылауы, созылмалы гепатит
- тұрақты бөртпелер
- бүйрек жеткіліксіздігі, бүйрек функциясының жедел бұзылуы (әсіресе бүйрек функциясының бұрыннан бұзылуы, жүрек функциясының декомпенсациясы, нефроздық синдромы бар немесе диуретиктермен қатар емдеу)

*Күмәнді жағымсыз реакцияларды мәлімдеу*

Дәрілік затты тіркегеннен кейін күмәнді жағымсыз реакцияларды мәлімдеу маңызды. Бұл дәрілік заттың пайда/қаупі теңгеріміне үздіксіз мониторинг жүргізуге мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау қызметкерлерінен есеп берудің ұлттық жүйесі арқылы кез келген күмәнді реакциялар жөнінде мәлімдеуді сұрайды.

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

*Дәрілік препараттың екі компонентінің де болуына байланысты Ко-Плавикс® препаратын келесі жағдайларда қолдануға болмайды:*

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

*Бұдан басқа, АСҚ-ның қатысуымен байланысты препаратты келесі жағдайларда қолдануға болмайды:*

- қабынуға қарсы стероидты емес дәрілерге (ҚҚСД) жоғары сезімталдық және демікпе, ринит синдромы және мұрын полиптері

- бүйрек функциясының ауыр бұзылуы
- жүктіліктің үшінші триместрі («Айрықша нұсқауларды» қараңыз)

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

*Қан кету қаупін жоғарылататын дәрілік заттар:* потенциалды аддитивтік әсерінен қан кету туындауының жоғары қаупі бар. Салыстырмалы түрде қан кету қаупі бар дәрілік заттарды бір мезгілде қабылдау сақтықпен жүргізілуі тиіс.

*Пероральді антикоагулянттар:* Ко-Плавиксті пероральді антикоагулянттармен біріктіріп қолдануға болмайды, өйткені ол қан кетуді күшейтуі мүмкін («Айрықша нұсқауларды» қараңыз). Тәулігіне 75 мг клопидогрел қабылдау варфаринмен ұзақ ем қабылдаған пациенттерде S-варфариннің фармакокинетикасына немесе ХҚҚ (халықаралық қалыптасқан қатынас) мәніне ықпалын тигізбесе де, клопидогрелді варфаринмен бір мезгілде қабылдау гемостазаға екі препараттың да өздігінен әсер етуіне байланысты, қан кету қаупін арттырады.

*ІІв/ІІІа гликопротеин тежегіштері:* Ко-Плавикс® препаратын бір мезгілде ІІв/ІІІа гликопротеин тежегіштерін қабылдаған науқастарда абайлап қолданған жөн («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

*Гепарин:* дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулерде клопидогрелдің дозасын өзгертуді немесе гепариннің коагуляцияға әсерін өзгертуді қажет еткен жоқ. Гепаринді бір мезгілде қолдану клопидогрел әсерінен тромбоциттердің бірігуінің басылуына ықпалын тигізген жоқ. Ко-Плавикс пен гепарин арасында қан кету қаупінің артуына әкелетін фармакодинамикалық өзара әрекеттесу болуы мүмкін. Демек, осы препараттарды бір мезгілде қолдану сақтықты қажет етеді («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

*Тромболитикалық дәрілер:* клопидогрелді, тромболитикалық дәрілердің спецификалық фибринін немесе спецификалық емес фибринін және гепариндерді бір мезгілде тағайындаудың қауіпсіздігі жедел миокард инфарктісі бар пациенттерде баға берілді. Қан кетудің клиникалық тұрғыдан маңызды жиілігі тромболитикалық дәрілер мен гепаринді АСҚ-мен біріктіріп қолданған кезде байқалғанға ұқсас болды («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз). Ко-Плавиксті басқа тромболитикалық дәрілермен бір мезгілде қабылдаудың қауіпсіздігі ресми анықталған жоқ, сондықтан сақтық таныту қажет («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

*ҚҚСД (қабынуға қарсы стероидты емес дәрілер):* дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулерде клопидогрелді және напроксенді бірге қолдану АІЖ арқылы қанның жасырын жоғалуын азайтты. Демек, ҚҚСД, соның ішінде ЦОГ-2 тежегіштерін бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

Іс-тәжірибелік деректер ибупрофен бір мезгілде қолданған кезде тромбоциттердің бірігуіне әсерін тигізетін аспириннің ең төмен дозасының әсерін басуы мүмкін екендігін айғақтайды. Сонда да, осы деректердің шектеулі болуы және *ex vivo* деректері экстраполяциясының клиникалық

жағдайға қатысының анықталмауы ибупрофенді жүйелі қолдануға қатысты қатаң қорытынды жасауға болмайтынын көрсетеді, сондықтан ибупрофенді ауық-ауық қолдану клиникалық тұрғыдан маңызды емес деп есептеледі («Фармакодинамикасын» қараңыз).

*Метамизол:* метамизол бір мезгілде қабылданғанда АСК тромбоциттердің бірігуіне әсерін төмендетуі мүмкін. Демек біріктірілім кардиопротекция үшін АСК аздаған дозасын қабылдайтын пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс.

*СКҚСТ (серотонинді кері қармайтын селективті тежегіштер):* СКҚСТ тромбоциттердің белсенділенуіне ықпалын тигізетін және қан кету қаупін арттыратын болғандықтан, оларды клопидогрелмен бірге тағайындау сақтықты қажет етеді.

*Клопидогрелмен бір мезгілде қолданылатын басқа ем:* клопидогрел ішінара CYP2C19 арқасында өзінің белсенді метаболитіне дейін метаболизденетін болғандықтан, осы ферменттің белсенділігін төмендететін дәрілік препараттарды қолдану, күтілгендей, клопидогрелдің белсенді метаболиті концентрациясының төмендеуіне әкеп соғады. Осы өзара әрекеттесудің клиникалық тұрғыдан маңыздылығы нақты белгілі емес. Сақтық мақсатында, күшті немесе орташа CYP2C19 тежегіштерімен бір мезгілде қолдануды қаламаған жөн («Айрықша нұсқауларды» және «Фармакологиялық қасиеттерін» қараңыз).

CYP2C19 бәсеңдететін дәрілік препараттарға омепразол мен эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин және эфавиренз жатады.

*Протонды помпа тежегіштері:* 80 мг омепразолды күніне бір рет және бір уақытта клопидогрелмен немесе осы екі дәрілік затты тағайындау 12 сағаттық аралықпен тағайындау белсенді метаболиттің әсер ету ұзақтығын 45%-ға (жүктеме доза) және 40%-ға (демеуші доза) төмендетті. Төмендеу тромбоциттердің бірігуінің 39%-ға (жүктеме доза) және 21%-ға (демеуші доза) басылуымен байланысты болды. Эзомепразол клопидогрелмен осындай өзара әрекеттесу беруі ықтимал. Бақыланатын және клиникалық зерттеулердің екеуінде де елеулі кардиоваскулярлы оқиғалар кезеңінде осы фармакокинетикалық/фармакодинамикалық өзара әрекеттесудің клиникалық нәтижелері бойынша қарама-қайшы деректердің болғаны айтылған. Сақтық шаралары мақсатында, омепразолды немесе эзомепразолды бір мезгілде қабылдамаған жөн («Айрықша нұсқауларды» қараңыз). Метаболиттің әсер ету ұзақтығының азырақ төмендеуі пантопразолмен немесе лансопразолмен бірге қолданғанда байқалды.

Белсенді метаболиттің плазмалық концентрациялары 80 мг пантопразолмен күніне бір рет бір мезгілде қолдану кезінде 20%-ға (жүктеме доза) және 14%-ға (демеуші доза) төмендеді. Бұл тромбоциттердің бірігуінің орташа мәнінің басылуының, тиісінше, 15%-ға және 11%-ға төмендеуімен байланысты болды. Бұл нәтижелер клопидогрелдің пантопразолмен бірге тағайындалуы мүмкін екендігін көрсетеді.

Асқазан қышқылының мөлшерін азайтатын басқа да дәрілік заттар, мысалы, H<sub>2</sub>-бөгейіштері (CYP2C19 тежегіші болып табылатын циметидинді қоспағанда) немесе антацидтер, клопидогрелдің антитромбоцитарлы белсенділігіне ықпалын тигізеді.

*Басқа да дәрілік заттар:* фармакодинамикалық және фармакокинетикалық (ФК) өзара әрекеттесуін білу мақсатында клопидогрелмен және басқа да бір мезгілде тағайындалатын препараттармен бірқатар клиникалық зерттеулер жүргізілді. Клопидогрел атенололмен, нифедипинмен немесе олардың біріктірілімімен бір мезгілде тағайындалған кезде клиникалық тұрғыдан маңызды фармакодинамикалық өзара әрекеттесулер байқалған жоқ. Бұдан басқа, клопидогрелдің фармакодинамикалық белсенділігіне фенобарбиталды немесе эстрогенді бір мезгілде қолдану елеулі ықпал еткен жоқ. Дигоксиннің немесе теофиллиннің фармакокинетикалық қасиеттері оларды клопидогрелмен біріктіріп қолданған кезде өзгерген жоқ. Антацидтер клопидогрелдің сіну дәрежесін өзгерткен жоқ. CAPRIE зерттеулерінің деректеріне сәйкес, CYP2C9 жәрдемімен метаболизденетін фенитоинді және толбутамидті клопидогрелмен бірге сенімді түрде қолдануға болады.

*Дәрілік заттардың CYP2C8 субстраты:* клопидогрелдің дені сау еріктілерде репаглинидтің әсерін ұлғайтатыны расталған. In vitro зерттеулері CYP2C8 клопидогрел метаболиті глюкуронидпен тежелуінен репаглинид әсері ұлғаятыны анықталды. Плазмада концентрация артуы қаупінен клопидогрелді және алдын ала CYP2C8 метаболизмімен тазартылған дәрілік заттарды (репаглинид, паклитаксел) бірге қабылдауды сақтықпен жүргізу керек.

*АСҚ-мен бір мезгілде қолданылатын басқа да ем:* АСҚ-ның келесі дәрілік заттармен өзара әрекеттесулері болғаны жөнінде мәлімделген:

- урикозуриялық дәрілер (бензбромарон, пробеницид, сульфинпиразон): сақ болу қажет, өйткені АСҚ несеп қышқылын бәсекелі түрде шығару арқылы урикозуриялық дәрілердің әсерін басуы мүмкін.

- метотрексат: аптасына 20 мг-ден астам дозада метотрексатты қабылдағанда құрамында АСҚ болғандықтан, Ко-Плавиксті қабылдаған кезде сақ болған жөн, өйткені соңғысы метотрексаттың бүйректік клиренсін төмендетуі мүмкін, ал бұл сүйек кемігіне уытты әсерін тигізуі мүмкін.

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

*Вальпрой қышқылы:* натрий салицилатын және вальпрой қышқылын бір мезгілде қабылдау сарысу деңгейі және бос вальпрой қышқылы артуына әкелетін вальпрой қышқылын байланыстырушы ақуыз төмендеуі мен вальпрой қышқылы метаболизмі тежелуіне әкелуі мүмкін.

*Желшешекке қарсы вакцина:* пациенттерге натрий салицилатын желшешекке қарсы вакцина алғаннан кейін 6 ай бойына қолдану ұсынылмайды. Желшешек инфекциясы кезінде натрий салицилатын қабылдағаннан кейінгі Рейе синдромы туындауының жағдайлары белгілі.

*Диакарб (Ацетазоламид):* натрий салицилатын диакарбпен бір мезгілде қабылдағанда сақ болу керек, өйткені метаболизмдік ацидоз қаупі жоғарылайды

*АСҚ-мен басқа өзара әрекеттесулер:* АСҚ-ның дозалары (қабынуға қарсы) жоғары болған жағдайда келесі дәрілік заттармен өзара әрекеттесулердің болғаны да тіркелген: ангиотензин өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштері, ацетазоламид, антиконвульсанттар (фенитоин және вальпрой қышқылы),  $\beta$ -блокаторлар, несеп айдайтын және ішілетін гипогликемиялық дәрілер.

*Алкоголь:* алкоголь АСҚ қабылдағанда асқазан-ішек бұзылулары қаупін арттыруы мүмкін. Пациенттер клопидогрел + ацетилсалицил қышқылын алкогольмен бір мезгілде қолданғандағы, әсіресе алкоголь пайдалану созылмалы немесе қатерлі сипатта болса асқазан-ішек бұзылулары және құсу қаупі туралы дәрігермен кеңесуі керек.

*Ко-Плавикспен басқа да өзара әрекеттесулер:* клопидогрелді АСҚ-мен  $\leq 325$  мг демеуші дозаларда біріктіріп қолданған клиникалық зерттеулерге 30 000-нан астам пациенттер қатысты және диуретиктерді,  $\beta$ -блокаторларды, АӨФ тежегіштерін, кальций антагонистерін, гиполипидемиялық дәрілерді, коронарлы вазодилататорларды, диабетке қарсы дәрілерді (соның ішінде инсулинді), эпилепсияға қарсы дәрілерді және ГРПb/IIIa антагонистерін қоса, көптеген дәрілік препараттарды қатар қабылдағанда клиникалық көзқарас тұрғысынан елеулі жағымсыз өзара әрекеттесулер болған жоқ.

Жоғарыда келтірілген дәрілермен өзара әрекеттесулер жөніндегі ақпараттардан басқа, атеротромбоздық аурулары бар науқастарға жиі тағайындалатын, Ко-Плавикстің кейбір дәрілік заттармен өзара әрекеттесуін анықтауға зерттеулер жүргізілген жоқ.

## **Айрықша нұсқаулар**

### *Қан кетулер және гематологиялық бұзылулар*

Емделу кезінде қан кету және гематологиялық жағымсыз реакциялар қаупіне байланысты, қан кетуді көрсететін клиникалық симптомдар пайда болған жағдайда кідіртпей қан көрінісіне талдау және/немесе басқа да тиісті талдауларды жасау қажет («Жағымсыз құбылыстарды» қараңыз). Ко-Плавикс® қосарлы антитромбоцитарлы препарат ретінде жарақаттан, хирургиялық операциядан кейін қан кету күшейген науқастарға немесе басқа да патологиялық жағдайларда, сондай-ақ ЦОГ-2 тежегіштерін, гепаринді, Пb/IIIa гликопротеин тежегіштерін, серотонинді кері қармайтын селективті тежегіштерді (СКҚСТ) немесе тромболитиктерді қоса, басқа ҚҚСД-мен ем жүргізілетін науқастарға қолданғанда сақ болған жөн. Науқастар, әсіресе емнің алғашқы аптасында және/немесе жүрекке инвазивті емшарадан немесе хирургиялық араласымнан кейін, жасырын қан кетуді қоса, қан кетудің кез келген белгілеріне мұқият бақылау жасау қажет. Ко-Плавиксті ішілетін антикоагулянттармен біріктіріп қолдану

ұсынылмайды, өйткені бұл қан кету қарқындылығын күшейтуі мүмкін («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз).

Кез келген жоспарланған хирургиялық операция алдында және кез келген жаңа дәрілік препаратты қабылдар алдында науқастар Ко-Плавикс® қабылдап жүргенін дәрігерге және стоматологқа алдын ала ескерткені жөн. Егер элективті операциялар жөнінде мәселелер қарастырылатын болса, қосарлы антитромбоцитарлы емнің қажеттілігі жөнінде мәселеге көңіл бөлген және бір антитромбоцитарлы агентті қолдану мүмкіндігін қарастырған жөн. Егер науқас антитромбоцитарлы емді уақытша тоқтату керек болса, Ко-Плавиксті қабылдауды операциядан 7 күн бұрын тоқтатқаны жөн.

Ко-Плавикс® қан кету уақытын ұзартады және қан кетуге (әсіресе асқазан-ішектік және көзішілік) бейім ететін зақымдары бар науқастарда абайлап қолданылуы тиіс.

Қан кетуді тоқтату үшін әдеттегіден де көбірек уақыт қажет етілуі мүмкін екендігін, және әдеттен тыс кез келген қан кету жағдайын (орны және ұзақтығы тұрғысынан) емдеуші дәрігерге хабарлау керек екендігін науқасқа айтқан жөн.

#### *Тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП)*

Клопидогрелді қолданғаннан кейін өте сирек, ал кейде ұзаққа созылмайтын экспозициядан кейін тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП) жағдайлары тіркелді. Ол неврологиялық өзгерулермен, бүйрек функциясының бұзылуымен, немесе қызбамен қатарласа жүретін тромбоцитопениямен және микроангиопатиялық гемолитикалық анемиямен сипатталады. ТТП, плазмаферезді қоса, дереу емдеуді қажет ететін өлімге соқтыратын жағдай болып табылады.

#### *Жүре пайда болған гемофилия*

Клопидогрелді қабылдағаннан кейін жүре пайда болған гемофилияның даму жағдайлары жөнінде мәлімделді. Қан кетумен немесе онсыз болатын белсендірілген ішінара тромбопластинді уақыттың (БІТУ) айғақталған жекелей ұзаруы жағдайларында жүре пайда болған гемофилияның бар-жоқтығын анықтаған жөн. Жүре пайда болған гемофилия диагнозы айғақталған пациенттер маманның бақылауында болуы және емделуі тиіс, ал клопидогрелді қабылдауды тоқтатқаны жөн.

#### *Жуық арада болған өткінші ишемиялық ұстама немесе инсульт*

Жуық арада өткінші ишемиялық ұстаманы немесе инсультті бастан кешкен, қайтадан ишемиялық өзгерулердің болу қаупі жоғары науқастарда АСК мен клопидогрелдің біріктірілімі күшті қан кетулердің дамуын арттырады. Демек, біріктірудің жағымды әсері айғақталған клиникалық жағдайларды қоспағанда, мұндай біріктірулерді қолданғанда сақ болу керек.

#### *P450 2C19 цитохромы (CYP2C19)*

Фармакогенетикасы: CYP2C19 баяу метаболизаторлары бар пациенттерде, клопидогрел ұсынылған дозаларда белсенді метаболитті аз түзеді және

тромбоциттердің функциясына әсері азаяды. Пациенттің CYP2C19 генотипін анықтау үшін тестілер бар.

Клопидогрел CYP2C19 арқасында бір жағынан өзінің белсенді метаболитіне дейін метаболизденетін болғандықтан, осы ферменттің белсенділігін басатын дәрілік препараттарды қолдану клопидогрелдің белсенді метаболиті деңгейінің күтілгендей төмендеуіне әкеледі. Осы өзара әрекеттесудің клиникалық маңыздылығы нақты белгілі емес. Сақтық мақсатында күшті немесе орташа CYP2C19 тежегіштерін бір мезгілде қолдануды мақұлдамаған жөн (CYP2C19 тежегіштерінің тізімін «Дәрілердің өзара әрекеттесуінен» және «Фармакокинетикасынан» қараңыз).

*CYP2C8 субстраттары:* клопидогрелді CYP2C8 субстратымен бір мезгілде қабылдағанда сақ болу керек.

*Тиенопириндердің ішіндегі айқаспалы реакциялар*

Тиенопириндердің арасында айқаспалы реактивтіліктің дамуы жөніндегі мәлімдемелермен байланысты, анамнезде тиенопириндерге (мысалы, клопидогрел, тиклопидин, празугрел) жоғары сезімталдықтың бар-жоқтығын тексеру қажет («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз). Тиенопириндер бөртпе, ангионевроздық ісіну сияқты жеңілден ауыр дәрежеге дейінгі аллергиялық реакциялардың немесе тромбоцитопения мен нейтропения сияқты гематологиялық айқаспалы реакциялар дамуына себеп болуы мүмкін. Анамнезінде тиенопириндердің біріне аллергиялық реакция және/немесе гематологиялық реакция көрініс берген пациенттерде басқа тиенопириндерге осындай немесе басқа да реакциялардың даму қаупі жоғары болуы мүмкін. Тиенопириндерге белгілі аллергиялық реакциясы бар пациенттерде жоғары сезімталдық белгілеріне мониторинг жүргізу ұсынылады.

*АСҚ бар болғандықтан сақ болу қажет етіледі*

- анамнезінде демікпе және аллергиялық өзгерулері бар науқастарда аса жоғары сезімталдық реакциялары қаупінің жоғары болуымен байланысты
- подаградан зардап шегуші науқастарда, өйткенгі АСҚ-ның төмен дозалары уреаттардың концентрациясын арттырады
- 18 жасқа толмаған балаларда АСҚ мен Рейе синдромы арасында байланыс болуы ықтимал. Рейе синдромы – бұл өлімге әкеп соғуы мүмкін өте сирек ауру.

- препарат гемолиз қаупінен глюкоза-6- фосфатдегидрогеназа (Г6ФД) жеткіліксіздігі бар пациенттерде дәрігердің қатаң бақылауымен қабылдануы тиіс

- алкоголь АСҚ бірге қолданылғанда асқазан-ішек бұзылулары қаупін арттыруы мүмкін. Пациенттер клопидогрел + ацетилсалицил қышқылын алкогольмен бір мезгілде қолданғандағы, әсіресе алкоголь пайдалану созылмалы немесе шамадан тыс сипатта болса асқазан-ішек бұзылулары және құсу қаупі туралы дәрігермен кеңесуі керек.

*Асқазан-ішектік (AI) бұзылулар*

Ко-Плавикс® препаратын пептикалық ойық жарасы бар немесе асқазан-ішектен қан кету болған, немесе анамнезінде АІЖ жоғарғы бөлімдері тарапынан аздаған симптомдары бар науқастарға абайлап қолданған жөн, өйткені бұған асқазанның шырышты қабығының жара болуы себеп болады, бұл асқазаннан қан кетуге әкеп соғуы мүмкін. Жағымсыз асқазан-ішектік реакциялар, соның ішінде асқазанның ауыруы, қыжыл, жүректің айнуы, құсу және АІ-ден қан кету болуы мүмкін. АІЖ тарапынан, мысалы, диспепсия сияқты аздаған симптомдар жиі кездеседі және емдеудің кез келген уақытында пайда болады. Тіпті анамнезінде АІ симптомдары жоқ болған жағдайдың өзінде, емдеуші дәрігер науқастың ойық жара және қан кету белгілеріне қатысты қырағылық танытқаны жөн. Науқастарға АІЖ тарапынан болатын жағымсыз реакциялардың белгілері және симптомдары туралы айтқан жөн, олар мұндай пайда болған жағдайда шаралар қолданғаны жөн («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

#### *Қосымша заттар*

Ко-Плавикс® құрамында лактоза бар. Бұл препаратты сирек тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы синдромы бар науқастардың қабылдамағаны жөн.

Бұл дәрілік препаратта гидрогенизирленген майсана майы да бар, ол асқазанның бұзылуын және диареяны туындатуы мүмкін.

#### *Жүктілік*

Жүктілік кезеңіне Ко-Плавикстің әсері жөнінде клиникалық деректер жоқ. Егер әйелдің жағдайы клопидогрелмен/АСҚ-мен емдеуді қажет етпесе, Ко-Плавикс® препаратын жүктіліктің алғашқы екі триместрінде қолданудың қажеті жоқ.

Ко-Плавикс® препаратының құрамында АСҚ бар болғандықтан, оны жүктіліктің үшінші триместрінде қолдануға болмайды.

#### *Клопидогрел:*

Жүктілік кезіне клопидогрелдің әсері жөнінде клиникалық деректер жоқ болғандықтан, жүктілік кезінде сақтық шаралары ретінде клопидогрелді қабылдамаған дұрыс.

Клиникаға дейінгі зерттеулерде жүктілік барысына, эмбриональді/фетальді дамуға, босануға немесе постнатальді дамуға тікелей немесе жанама әсерлері байқалған жоқ.

#### *АСҚ:*

Төмен дозалар (тәулігіне 100 мг дейін):

Клиникалық зерттеулер барысында акушерлікте шектеулі түрде қолданылатын және мамандандырылған мониторингті қажет ететін тәулігіне 100 мг-ге дейінгі дозалардың қауіпсіз екендігі анықталды.

Тәулігіне 100-500 мг дозалар:

Тәулігіне 100 мг-ден тәулігіне 500 мг-ге дейінгі дозаларды қолданудың клиникалық тәжірибесі шектеулі. Осыған байланысты дозалардың осы

ауқымына жоғарыда келтірілген және тәулігіне 500 мг дозалар үшін төменде келтірілген ұсыныстар қолданылады.

Тәулігіне 500 мг және одан жоғары дозалар:

Простагландиндер синтезінің басылуы жүктілікке және/немесе эмбрионның/шарана дамуына жағымсыз әсерін тигізуі мүмкін. Осы эпидемиологиялық зерттеулер жүктіліктің ерте мерзімдерінде простагландиндер синтезінің тежегіштерін қолданғаннан кейін түсік тастау, жүрек кемістігінің және гастрошизистің даму қаупінің жоғарылағанын көрсетеді. Кардиоваскулярлы кемістіктердің дамуының абсолютті қаупі 1%-дан аздан шамамен 1,5%-ға дейін артты. Дозаның және емдеу ұзақтығының артуымен қауіп те ұлғаяды деп есептеледі. Клиникаға дейінгі зерттеулер простагландин синтезі тежегіштерін тағайындау ұрпақ өрбіту уыттылығына әкелетінін көрсетті. Ацетилсалицил қышқылын өте қажет болмаса аменореяның 24 аптасына (жүктіліктің 5-ші айы) дейін қабылдамаған жөн. Жүкті болуды жоспарлап жүрген әйелге, немесе аменореяның 24 аптасына (жүктіліктің 5-ші айы) дейінгі мерзімде емдеудің өте қысқа кезеңінде өте төмен доза ацетилсалицил қышқылын тағайындаған жөн.

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

- шаранада:
  - жүрек-өкпелік уыттылық (артериялық түтіктің мезгілінен ерте жабылуы және өкпе гипертензиясы);
  - бүйрек дисфункциясы, ол олигогидроамниозбен бүйрек функциясының жеткіліксіздігіне дамуы мүмкін;
- жүктіліктің соңында әйелде және жаңа туған нәрестеде:
  - қан кету уақытының ықтимал жоғарылауы, антиагреганттық әсер тіпті аз дозаларда да дамуы мүмкін;
  - жатырдың жиырылғыш қызметінің тежелуі, бұл босанудың кешігуіне немесе ұзаққа созылуына әкеп соғуы мүмкін.

#### *Лактация*

Клопидогрелдің адамның емшек сүтіне бөлініп шығатын-шықпайтыны белгісіз. Клиникаға дейінгі зерттеулер деректері клопидогрелдің емшек сүтіне бөлініп шығатындығын айғақтайды. АСҚ-ның емшек сүтіне шектеулі мөлшерде бөлініп шығатыныны жөнінде белгілі. Ко-Плавикспен емделу кезінде емшек емізуді тоқтата тұрған жөн.

#### *Фертильділігі*

Ко-Плавиксті қолдануға байланысты фертильділігі жөнінде деректер жоқ. Клиникаға дейінгі зерттеулерде клопидогрелдің фертильділікке ықпал етуі айғақталмаған. АСҚ-ның фертильділікке ықпал ететін-етпейтіні белгісіз.

*Көлік құралын немесе қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері*

Ко-Плавикс® автомобильді және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне ықпалын тигізбейді немесе ықпалы елеулі емес.

## **Артық дозалануы**

Ко-Плавикстің артық дозалануына қатысты деректер жоқ.

*Симптомдары:* клопидогрелді қабылдағаннан кейін артық дозалану қан кету уақытын арттырып, кейін қан кетулер түрінде асқынуларға әкеп соқтыруы мүмкін. Егер қан кету болса, тиісті ем жүргізу қажет болуы мүмкін. Клопидогрелдің фармакологиялық белсенділігінің антидоты табылған жоқ. Егер қан кетудің ұзаққа созылу уақытын тез түзету қажет болса, клопидогрелдің әсері тромбоциттерді құю арқылы тоқтатылуы мүмкін.

Артық дозаланудың келесі симптомдары АСК-мен орташа улануға байланысты: бас айналу, бас ауыру, құлақтың шыңылдауы, сананың шатасуы және асқазан-ішектік симптомдар (жүректің айнуы, құсу және іштің ауыруы). Ауыр уыттанған жағдайда қышқыл-сілтілік тепе-теңдіктің бұзылуы ауыр болады. Бастапқы гипервентиляция респираторлы алкалозға әкеп соғады. Кейін тыныс алу орталығының басылу нәтижесі ретінде респираторлы ацидоз орын алады. Метаболизмдік ацидоз да салицилаттардың бар болуы салдарынан кездеседі. Балалар, емшектегі балалар және жас сәбилер дәрігерге уыттанудың кеш сатысында келетін болғандықтан, ацидоздың әдеттегі сатысы оларда басталып кетеді.

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

Ацетилсалицил қышқылының жедел және созылмалы артық дозалануында өкпенің кардиогендік емес ісінуі пайда болуы мүмкін («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

АСК/клопидогрел, бекітілген дозасы бар біріктірілген препаратпен артық дозалану қан кету ұлғаюымен және кейіннен клопидогрел және АСК фармакологиялық белсенділігінен геморрагиялық асқынуы бірге жүруі мүмкін.

*Емі:* егер организмге уытты доза түскен болса, ауруханаға жатқызу қажет. Уыттану орташа болған жағдайда құстыруға болады, ал егер бұған мүмкіндік болмаса, асқазанды шаю керек. Содан кейін белсендірілген көмір (абсорбент) және натрий сульфатын (іш айдайтын) тағайындайды. Несептің рН-ын мониторингілеу кезінде несепті (250 ммоль натрий бикарбонатымен 3 сағат бойы) сілтілендіру қолданылады. Гемодиализ уыттанудың ауыр дәрежесін емдеу үшін дұрыс болып табылады. Уыттанудың басқа көріністерін симптоматикалық түрде емдеген жөн.

## **Шығарылу түрі және қаптамасы**

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

Пішінді ұяшықты 4 қаптама медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

### **Сақтау шарттары**

25°C-ден төмен температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші/Қаптаушы**

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

*Тұрғылықты мекенжайы:* 1 rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, F-33565, CARBON BLANC CEDEX, France

### **Тіркеу куәлігінің иесі**

Санофи Клир эНСи, Франция

### ***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасы жөніндегі шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы***

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Фурманов к-сі 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)

### ***Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың қауіпсіздігіне тіркеуден кейінгі бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері***

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Фурманов к-сі 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)