

**ҚЎЛЛАШ БЎЙИЧА ЙЎРИҚНОМА**  
**КОПЛАВИКС®**  
**COPLAVIX®**

**Қайд қилиш рақами:** ЛП-000163.

**Препаратнинг савдо номи:** Коплавикс®.

**Халқаро патентланмаган номи ёки гуруҳлаш номи:**

ацетилсалицил кислотаси + клопидогрел.

**Дори шакли:** парда қобик билан қопланган таблеткалар.

**Таркиби**

Бир таблетка сақлайда:

*таъсир қилувчи моддалар:* II шаклида клопидогрел гидросульфати – 97,875 мг (клопидогрелга қайта ҳисобланганда – 75 мг), ацетилсалицил кислотаси – 100 мг.

*Ёрдамчи моддалар:*

*ядриси:* маннитол – 68,925 мг, макрогол – 6000 – 34,000 мг, микрокристаллик целлюлоза – 144,764 мг, паст алмашинган гипролоза – 19,567 мг, гидрогенланган канакунжут мойи – 3,300 мг, стеарин кислотаси – 1,161 мг, коллоид кремний диоксиди – 0,631 мг, маккажўхори крахмали – 11,111 мг;

*қобиги:* пушти Опадрай®\* - 20,0 мг, карнауб муми – излари.

\* - пушти Опадрай® лактоза моногидрати, гипромеллоза, титан диоксиди (E 171), триацетин, темир III оксиди бўёвчиси (E 172) сақлайди.

**Таърифи:** Овал, икки томонлама қаварик, оч-пушти рангли, бир томонида С75 ёзуви ва бошқа томонида А100 ёзувли парда қобик билан қопланган таблеткалар.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** антиагрегант восита.

**АТХ коди:** B01AC30.

**Фармакологик хусусиятлари**

**Фармакодинамикаси**

Клопидогрел (аникроғи унинг фаол метаболити) тромбоцитарнинг АДФ-рецепторлари (аденозиндифосфат рецепторлари) билан қайтмас боғланади ва АДФни тромбоцитар АДФ-рецепторлари билан боғланишини ва АДФ таъсири остида GР1b/IIIa мажмуасини кейинги фаоллашини селектив ингибирлайди, бунинг натижасида АДФ-индуцияловчи тромбоцитларнинг агрегацияси сусайтирилади. Клопидогрел шунингдек тромбоцитлардан ажралиб чиқувчи АДФ фаоллашини блоклаши ҳисобига бошқа агонистлар чақирган тромбоцитларнинг агрегациясини ҳам ингибирлайди. Клопидогрелни тромбоцитларнинг АДФ-рецепторлари билан боғланишини қайтмаслиги сабабли, тромбоцитлар ҳаётининг қолган муддати давомида АДФ рағбатлантиришига таъсирланмайдиган бўлиб қолади, тромбоцитларнинг фаолиятини тикланиш тезлиги эса тромбоцитларнинг янгиланиш тезлигига мувофиқ бўлади.

Клопидогрелни 75 мг дозада ҳар куни қабул қилишда, қабул қилишнинг биринчи кунидан АДФ-индуцияланган тромбоцитлар агрегациясини аҳамиятли сусайиши аниқланади, кейинчалик 3-7 кун давомида ошиб боради ва доимий даражага етади (мувозанатли ҳолатга эришганда). Мувозанатли ҳолатда тромбоцитлар агрегацияси ўртача 40-60% га сусаяди. Клопидогрелни қабул қилиш тўхтатилганидан кейин тромбоцитлар агрегацияси ва қон кетиш вақти ўртача 5 кун давомида аввалги даражасига аста-секин қайтади.

Ацетилсалицил кислотаси циклооксигеназа-1 ни қайтмас ингибирлаши ва бунинг натижасида тромбоцитлар агрегацияси ва вазоконстрикцияни индуктори ҳисобланган тромбоксан А2 ни

ҳосил бўлишини камайиши ҳисобига тромбоцитлар агрегациясини сусайтиради. Ушбу самара тромбоцитларнинг бутун ҳаёти давомида сақланиб қолади. Ацетилсалицил кислотаси АДФ-индуцияланган тромбоцитлар агрегациясига клопидогрелнинг ингибирловчи самарасига таъсир қилмайди, айти вақтда клопидогрел ацетилсалицил кислотасининг коллагениндуцияланган тромбоцитлар агрегациясига таъсирини кучайтиради. Иккала фаол моддалар томирларнинг атеросклеротик шикастланишнинг ҳар қандай локализациясида, хусусан, церебрал, коронар ёки периферик артерияларнинг шикастланишларида атеротромбоз ривожланишини олдини олиш қобилиятига эга.

### **Фармакокинетикаси**

#### **Клопидогрел**

##### *Сўрилиши*

Суткада 75 мг дозада курсли ичга қабул қилишда клопидогрел тез сўрилади.

Қон плазмасида ўзгармаган клопидогрелнинг ўртача максимал концентрациялари (75 мг бир марталик доза ичга қабул қилинганидан кейин тахминан 2,2-2,5 нг/мл) қабул қилинганидан сўнг тахминан 45 минутдан кейин эришилади. Сийдик билан клопидогрелнинг метаболитларининг ажралиб чиқишини маълумотлари бўйича унинг сўрилиши тахминан 50% ни ташкил қилади.

##### *Тақсимланиши*

In vitro клопидогрел ва унинг қонда айланиб юрувчи нофаол метаболити плазма оқсиллари билан қайтмас боғланади (мувофиқ 98% ва 94%) ва ушбу боғланиш 100 мг/л концентрациягача тўйинмас ҳисобланади.

##### *Метаболизми*

Клопидогрел жигарда фаол метаболланади. In vitro ва in vivo клопидогрел икки йўл билан метаболланади: биринчиси – эстеразалар орқали ва карбоксил кислотасининг нофаол ҳосиласини ҳосил қилиш билан кейинги гидролизи (айланиб юрувчи метаболитларининг 85%), иккинчи йўли эса – цитохром P450 тизими орқали. Бошида клопидогрел оралик метаболити ҳисобланган 2-оксоклопидогрелгача метаболланади. 2-оксо-клопидогрелни кейинги метаболланиши клопидогрелнинг фаол метаболити – клопидогрелнинг тиол ҳосиласини ҳосил бўлишига олиб келади. In vitro ушбу йўл P450, CYP2C19, CYP1A2 ва CYP2B6 изоферментлари ёрдамида амалга ошади. In vitro тадқиқотларда ажратиб олинган клопидогрелнинг фаол тиол метаболити тромбоцитларнинг рецепторлари билан тез ва қайтмас боғланади, шу тариқа тромбоцитларнинг агрегациясини блоклайди.

##### *Чиқарилиши*

14С-нишонланган клопидогрел одам томонидан қабул қилганидан сўнг 120 соат давомида радиофаолликнинг тахминан 50% буйраклар орқали ва тахминан 46% ичак орқали чиқарилади. 75 мг доза бир марта ичга қабул қилинганидан кейин клопидогрелнинг ярим чиқарилиш даври тахминан 6 соатни ташкил қилади. Бир марта ва қайта дозалар қабул қилинганидан кейин қондаги асосий айланиб юрувчи нофаол метаболитининг ярим чиқарилиш даври 8 соатни ташкил қилади.

### **Фармакогенетикаси**

P450 тизимининг бир қанча полиморф ферментлари клопидогрелни фаоллаштиришда иштирок этади. CYP2C19 изоферменти фаол метаболитини ҳам, оралик метаболити – 2-оксоклопидогрелни ҳам ҳосил бўлишига жалб қилинган. Ex vivo тромбоцитлар агрегацияси орқали текширилган клопидогрелнинг фаол метаболитининг фармакокинетикаси ва антитромбоцитар самаралари CYP2C19 изоферментининг генотипига қараб фарқ қилади.

CYP2C19\*1 генининг аллели нормал фаолият кўрсатаётган метаболизм учун жавоб беради, айти вақтда CYP2C19\*2 изоферменти ва CYP2C19\*3 изоферменти генининг аллели пасайган метаболизм учун масъул. Ушбу аллеллар 85% европоид ирқ намоёндалари ва 99% монголоид ирқ намоёндалари орасида метаболизмни пасайиши учун масъул. Метаболизмни пасайтирувчи бошқа аллеллар CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 ва \*8 изоферментлари билан тақдим этилган, аммо улар умумий популяцияда кам учрайди. CYP2C19 изоферментининг фенотипи ва генотипининг учраш тез-тезлиги бўйича чоп этилган маълумотлари жадвалда келтирилган.

## CYP2C19 изоферментининг фенотиби ва генотипининг учраш тез-тезлиги

	Тез-тезлиги %		
	Европоидлар (n=1356)	Негроидлар (n=966)	Монголоидлар (n=573)
CYP2C19*1/*1 изоферментининг жадал метаболизми	74	66	38
CYP2C19*1/*2 ёки *1/*3 изоферментининг оралик метаболити	26	29	50
CYP2C19*2/*2 ёки *2/*3 ёки *3/*3 изоферментининг пасайган метаболизми	2	4	14

7 чоп этилган тадқиқотларда CYP2C19 изоферментининг генотипини клопидогрелнинг фаол метаболитининг фармакокинетикасига таъсири 227 одамда ўрганилган. CYP2C19 изоферментининг метаболизми пасайган шахсларда 300 мг ёки 600 мг юклама доза қабул қилинганидан кейин ва кейинги тутиб турувчи 75 мг дозада фаол метаболитининг максимал концентрациясини ( $C_{max}$ ) ва “концентрация-вақт” эгри чизиғи (AUC) остидаги майдонни 30-50% га пасайиши кузатилган. Клопидогрелнинг метаболитини фаоллигини пасайиши тромбоцитларни ингибирланиш даражасини пасайишига ёки уларнинг реактивлигини ошишига олиб келиши мумкин. Ҳозирги вақтда клопидогрелни қабул қилишга антитромбоцитар жавобни сусайиши 4520 субъектда ўтказилган 21 тадқиқотда оралик ва пасайган метаболизмли шахсларда таърифланган. Тадқиқотларда бўйича турли усуллари қўлланиши сабабли, турли генотип гуруҳлари орасидаги антитромбоцитар жавобдаги нисбий фарқ турлича бўлган, аммо 30% дан ошмаган.

CYP2C19 изоферментининг генотиби ва клопидогрел билан даволаш орасидаги боғлиқлик иккита пострегистратсион клиник тадқиқотларда (CLARITY-TIMI 28 (n=465) ва TRITON-TIMI 38 (n=1477) тадқиқотлари ва 5 когорт тадқиқотлар (n=6489)). CLARITY-TIMI 28 ва когорт тадқиқотларнинг бирида (Trenk, n=765) юрак-томир ҳодисалари генотипга қараб аҳамиятли фарқ қилмаган. TRITON-TIMI 38 ва когорт тадқиқотларнинг учтасида (Collet, Sibbing, Giusti, n=3516) оралик ва метаболизми пасайган пациентларда юрак-томир ҳодисалари (ўлим, миокард инфаркти, инсульт) ёки яхши метаболизмли пациентларга нисбатан стентни тромбирланишини юқори тез-тезлиги кузатилган. Бешинчи когорт тадқиқотда (Simon, n=2208) юрак-томир ҳодисаларининг тез-тезлигини ошиши фақатгина метаболизми пасайган пациентларда кузатилган. Фармакогенетик текшириш CYP2C19 изоферментининг фаоллигини вариабеллиги генотипини аниқлаш имконини беради.

Клопидогрелнинг фаол метаболитларини ҳосил қилиш қобилятига самаралари билан P450 тизимининг бошқа ферментларининг генетик вариантлари ҳам бўлиши мумкин.

### АЛОҲИДА ПАЦИЕНТЛАР ГУРУҲЛАРИДА КЛОПИДОГРЕЛНИНГ ФАРМАКОКИНЕТИКАСИ

Алоҳида гуруҳ пациентларида клопидогрелнинг фаол метаболитининг фармакокинетикаси ўрганилмаган.

#### *Кекса ёшли пациентлар*

Кекса ёшли кўнгиллиларда (75 ёшдан ошганлар) ёш кўнгиллилар билан солиштирганда тромбоцитлар агрегацияси ва қон кетиши вақтининг кўрсаткичлари бўйича фарқ топилмаган. Кекса ёшли пациентлар учун дозани тўғрилаш талаб қилинмайди.

#### *Болалар ва ўсмирлар*

Маълумотлар мавжуд эмас.

#### *Буйрақлар фаолиятини бузилиши*

75 мг/сутка дозада клопидогрелни такрор қабул қилишда буйрақларни оғир шикастланиши (креатинин клиренси 5 дан 15 мл/мин гача) бўлган пациентларда АДФ-индуцияланган

тромбоцитлар агрегацияси соғлом кўнгиллиларга нисбатан пастроқ (25%) бўлган, аммо қон кетиш вақтини узайиши суткада 75 мг дозада клопидогрел қабул қилган соғлом одамлардаги каби бўлган.

#### *Жигар фаолиятини бузилиши*

75 мг доза клопидогрел ҳар куни 10 кун давомида қабул қилинганидан сўнг жигарни оғир шикастланиши (Чайлд-Пью шкаласи бўйича А ва В синфлар) бўлган беморларда АДФ-индуцияланган тромбоцитлар агрегацияси соғлом кўнгиллилардаги каби бўлган. Қон кетишнинг ўртача вақти ҳам иккала гуруҳда ўхшаш бўлган.

#### *Этник мансублик*

Оралиқ ва пасайган метаболизмга жавоб берувчи CYP2C19 изоферменти генининг аллелларини тарқалганлиги турли этник гуруҳларда турлича. Монголоид ирқ намоёндалари орасида тарқалганлиги ҳақида жуда кам адабиёт маълумотлари бор, бу CYP2C19 изоферментини генотиплаш кўрсаткичини баҳолаш имконини бермайди.

#### **Ацетилсалицил кислотаси**

Қоплавикс® препаратидида сақланувчи ацетилсалицил кислотаси сўрилганидан ва тизимли қон айланишига тушганидан сўнг плазмада салицил кислотасигача гидролизга учрайди, плазмадаги максимал концентрацияларига препарат қабул қилинганидан сўнг 1-1,5 соатдан кейин эришилади. Ацетилсалицил кислотасини тез гидролизи туфайли Қоплавикс® препарати ичга қабул қилингандан сўнг 1,5-4 соатдан кейин плазмада деярли аниқланмайди. Ацетилсалицил кислотаси плазма оқсиллари билан ёмон боғланади ва катта бўлмаган тақсимланиш хажмига (10 л) эга.

Ацетилсалицил кислотасининг метаболити - салицил кислотаси плазмадаги концентрациясидан қатъий назар плазма оқсиллари билан жуда яхши боғланади. Паст концентрацияларда (<100 мкг/мл) салицил кислотасининг тахминан 90% плазма оқсиллари билан боғланган ҳолда бўлади. Салицил кислотаси организмнинг барча тўқималари ва суюқликлари, шу жумладан, марказий нерв тизими, она сути ва ҳомила тўқималарида яхши тақсимланади.

Ацетилсалицил кислотаси 75 дан 325 мг гача бўлган дозаларда 0,3-0,4 соатни (плазмада салицил кислотасигача тез гидролизи туфайли) ташкил қилувчи ярим чиқарилиш даврига эга. Салицил кислотаси асосан жигарда салицилсыйдик кислотаси, салицил кислотасининг фенол ва ацил глюкуронидлари, ҳамда бир қанча кам аҳамиятли метаболитларини ҳосил қилиб конъюгацияга учрайди. Салицил кислотасининг плазмадан ярим чиқарилиш даври тахминан 2 соатни ташкил қилади. Салицил кислотасининг чиқарилиш тезлиги плазмадаги унинг концентрациясига боғлиқ бўлмаган доимий катталиқ ҳисобланади ва ацетилсалицил кислотасининг юқори дозаларида салицил кислотасининг ярим чиқарилиш даври 6 соат ва ундан кўпроқни ташкил қилади.

Салицилатнинг метаболизми тўйинмаган ҳисобланади, зардобдаги салицил кислотасининг юқори концентрацияларида жигарнинг салицилсыйдик кислотаси ва салицил кислотасининг фенол глюкурониди ҳосил қилиш қобилиятини чекланганлиги сабабли унинг умумий клиренси пасаяди. Ацетилсалицил кислотасининг токсик дозаларидан (10-20 г) кейин салицилатнинг ярим чиқарилиш даври 20 соатгача ошиши мумкин. Ўзгармаган салицил кислотасининг буйраклар орқали чиқарилиш сыйдикнинг рН га боғлиқ. Бунга мувофиқ, сыйдикнинг рН 6,5 дан юқори бўлганида эркин салицилатнинг буйрак клиренси <5% дан >80% гача ошади. Терапевтик дозалар қабул қилинганидан сўнг салицил кислотасининг 10%, салицилсыйдик кислотасининг 75%, салицил кислотасининг фенол 10% ва ацил глюкуронидларининг 5% сыйдикда аниқланади. Қоплавикс® препаратининг икки фаол моддасининг фармакокинетикаси ва метаболизмининг ўзига хослиги асосида, улар орасида ҳеч қандай клиник аҳамиятга эга бўлган фармакокинетик ўзаро таъсир кутилмайди.

#### **Қўлланилиши**

Ўткир коронар синдромда атеротромботик ҳодисаларни олдини олиш:

- ST сегментини кўтарилишисиз (ностабил стенокардия ёки Q тишсиз миокард инфаркти), шу жумладан тери орқали коронар аралашувда стентлаш ўтазилган пациентлар;

- ST сегментини кўтарилиши билан (ўткир миокард инфаркти) медикаментоз даволашда ёки тромболизисни ўтказиш имконияти бўлганида.

### **Қўллаш усули ва дозалари**

#### **Катталар ва кекса ёшли одамлар**

Коплавикс® 100/75 мг ҳар куни суткада бир марта, овқат қабул қилишдан қатъий назар қабул қилиш керак. Коплавикс® препаратини қабул қилишни, клопидогрелни ацетилсалицил кислотаси билан мажмуадаги бир марталик юклама дозасидан бошлаш керак.

#### **ST сегментини кўтарилишисиз ўткир коронар синдроми бўлган пациентлар (ностабил стенокардия ёки Q тишчасиз миокард инфаркти)**

Максимал ижобий самара даволашнинг 3 ойида кузатилади. Даволаш курси 1 йилгача.

#### **ST сегментини кўтарилиши билан ўткир коронар синдроми бўлган пациентлар**

Даволашни симптомлар пайдо бўлганидан кейин мумкин қадар эртароқ бошлаш керак ва камида 4 ҳафта давом этгириш керак. 75 ёшдан ошган беморларга даволашни клопидогрелни юклама дозасисиз бошлаш керак.

### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

- Препаратнинг ҳар қандай таъсир қилувчи ёки ёрдамчи моддаларига юқори сезувчанлик.
- Оғир жигар етишмовчилиги.
- Оғир буйрак етишмовчилиги.
- Ўткир патологик қон кетиши, масалан, пептик ярадан қон кетиши ёки бош миёга қон қуйилишлари.
- Ностероид яллиғланишга қарши препаратларга аллергия ва астма, ринит ва бурун полиплари синдроми.
- Лактаза танқислиги ёки глюкоза-галактоза кам сўрилиш синдроми билан галактозани ўзлаштирилишини кам учрайдиган наслий бузилиши.
- Ҳомиладорлик ва лактация даври (“Ҳомиладорлик ва лактация” бўлимига қаранг).
- 18 ёшгача бўлган болалар (қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган).
- Метотрексатни ҳафтада 15 мг дан ортиқ дозада бир вақтда қўллаш.

### **Эҳтиёткорлик билан**

- Қон кетишларга мойиллиги бўлган ўртача даражали жигар етишмовчилигида (қўллашнинг чекланган клиник тажрибаси).
- Енгил ва ўртача оғирликдаги жигар етишмовчилиги (қўллашнинг чекланган клиник тажрибаси).
- Жароҳатларда, хирургик арашувларда (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).
- Қон кетиши ривожланишига мойиллик бўлган касалликларда (айниқса меъда-ичакдан ёки кўз ичи).
- Бошқа ностероид яллиғланишга қарши препаратлар, шу жумладан ЦОГ-2 селектив ингибиторлари билан бир вақтда қўллашда.
- Варфарин, гепарин, IIb/IIIa гликопротеин ингибиторлари ва тромболитик воситалар билан билан бир вақтда қўллашда (“Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири” ва “Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).
- Анамнезда бронхиал астма ва аллергия бўлганида (ацетилсалицил кислотасига аллергия реакция ривожланишининг юқори хавфи).
- Подаграда, гиперурикемияларда (ацетилсалицил кислотаси, шу жумладан паст дозаларда қонда сийдик кислотасининг концентрациясини оширади).
- CYP2C19 изоферментининг фаолиятини генга боғлиқ пасайиши бўлган пациентларда (CYP2C19 изоферментининг фаолиятини генга боғлиқ пасайиши бўлган пациентлар клопидогрелнинг фаол метаболитини тизимли экспозициясига камроқ учрайди ва препаратнинг антиагрегант таъсирини камроқ яққоллигига эга, бундан ташқари, уларда CYP2C19 изоферментининг нормал фаолияти бўлган пациентларга нисбатан миокард инфарктдан кейин юрак-томир асоратлари юқори тез-тезликда кузатилади).

- Метотрексатни ҳафтада камида 15 мг дозада бир вақтда қўллашда.

### **Ҳомиладорлик ва лактация даври**

Эҳтиёткорлик чораси сифатида Коплавикс® препаратини ҳомиладорлик вақтида қабул қилиш мумкин эмас.

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар клопидогрелни ҳомиладорликни кечиши, эмбрионал ривожланиш, туғруқ ва постнатал ривожланишга бевосита ҳам, билвосита ҳам ноҳуш самараларни аниқламади, аммо ацетилсалицил кислотасида тератоген таъсир мавжудлиги аниқланган. Клопидогрел ва Коплавикс® препаратини ҳомиладор аёлларда қабул қилиш бўйича клиник маълумотлар мавжуд эмас.

Коплавикс® препарати билан даволаш ҳолларида эмизшни тўхтатиш керак, чунки ацетилсалицил кислотасини она сутига кириши аниқланган, каламушларда ўтказилган тадқиқотлар эса, клопидогрел ва ёки унинг метаболитларини она сутига ажралиб чиқишини кўрсатади. Клопидогрелни одам сутига кириш кирмаслиги маълум эмас.

### **Ножўя таъсири**

#### **Қон кетиш**

- CAPRIE клиник тадқиқотида

Клопидогрел ёки ацетилсалицил кислотасини қабул қилган беморларда ҳамма қон кетишлар тез-тезлиги 9,3% ни ташкил қилган. Клопидогрелни қўллашда оғир қон кетишлар тез-тезлиги 1,4%, ацетилсалицил кислотасини қўллашда эса – 1,6% ни ташкил қилган.

Клопидогрел қабул қилган беморларда ва ацетилсалицил кислотасини қабул қилган беморларда меъда-ичак йўлларида қон кетиш мувофиқ 2,0% ва 2,7% ҳолларда учраган, госпитализация эса 0,7% ва 1,1% ҳолларда талаб қилинган.

Бошқа қон кетишлар тез-тезлиги клопидогрел қабул қилган пациентларда ацетилсалицил кислотасини қабул қилган пациентларга нисбатан юқорироқ бўлган (мувофиқ 7,3% ва 6,5%). Аммо, иккала гуруҳда оғир қон кетишлар тез-тезлиги бир хил бўлган (0,6% ва 0,4%). Иккала гуруҳда кўпроқ пурпура/қон талашлар ва бурундан қон кетишлар кузатилган. Гематома, гематурия ва кўзга қон қуйилишлар (асосан, конъюнктивал) камроқ учраган.

Калла суяги ички қон қуйилишлар тез-тезлиги клопидогрел қабул қилган беморларда 0,4% ни ва ацетилсалицил кислотасини қабул қилган беморларда 0,5% ни ташкил қилган.

- CURE клиник тадқиқотида

Клопидогрелни ацетилсалицил кислотаси билан мажмуада қўллашни плацебони ацетилсалицил кислотаси билан мажмуада қўллашга нисбатан солиштирганда ҳаёт учун хавfli бўлган қон кетишларни тез-тезлигини (мувофиқ 2,2% ва 1,8%) ва летал қон кетишларни (2,0 ва 0,2% мувофиқ) статистик жиҳатдан ишончли ошишига олиб келмаган. Аммо клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси мажмуасини қўллашда катта, кичик ва бошқа қон кетишлар хавфи ишончли равишда юқори бўлган: ҳаёт учун хавфсиз бўлган, асосан меъда-ичак йўлларида ва инъекция жойларида қон кетишлар (1,6% - клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси ва 1% - плацебо+ацетилсалицил кислотаси) ва кичик қон кетишлар (5,1% - клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси ва 2,4% - плацебо+ацетилсалицил кислотаси). Мия ички қон қуйилишлари тез-тезлиги иккала гуруҳда 0,1% ташкил қилган.

Клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси мажмуасини қўллашда катта қон кетишлар тез-тезлиги охиригининг дозасига боғлиқ бўлган (<100 мг – 2,6%, 100-200 мг – 3,5%, <200 мг – 4,9%), ҳамда биргина ацетилсалицил кислотасини қўллашдаги тез-тезликдаги каби бўлган (<100 мг – 2,0%, 100-200 мг – 2,3%, <200 мг – 4,0%).

Тадқиқот жараёнида қон кетишлар хавфи (ҳаёт учун хавф туғдирувчи, катта, кичик, бошқа) клопидогрел ва ацетилсалицил кислотаси мажмуасини қўллашда ҳам, биргина ацетилсалицил кислотасини қўллашда ҳам 9,6% (599/6259) ва 6,6% (413/6303) (даволашнинг 0-1 ойи), 4,5% (276/6123) ва 2,3% (144/6168) (даволашнинг 1-3 ойи), 3,8% (228/6037) ва 1,6% (99/6048) (даволашнинг 3-6 ойи), 3,2% (162/5005) ва 1,5% (74/4972) (даволашнинг 6-9 ойи), 1,9% (73/3841) ва 1,0% (40/3844) (даволашнинг 9-12 ойи) мувофиқни ташкил қилиб пасайган.

Аортокоронар шунтлашдан камида 5 кун аввал препарат қабул қилишни тўхтатган беморларда ушбу амалиётдан сўнг 7 кун давомида йирик қон кетиш ҳолларини тезлашиши кузатилмаган (4,4% - клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси ва 5,3% биргина ацетилсалицил кислотасини қабул қилганда). Аортокоронар шунтлашдан аввал охириги беш кун давомида антиагрегант даволашни давом эттирган беморларда амалиётдан кейин ушбу ҳодисаларнинг тез-тезлиги 9,6% (клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси) ва 6,3% (биргина ацетилсалицил кислотаси) ташкил қилган.

- **CLARITY** клиник тадқиқотида

Клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси гуруҳида (17,4%) плацебо+ацетилсалицил кислотаси гуруҳига (12,9%) нисбатан қон кетишлар тез-тезлигини умумий ошиши кузатилган. Йирик қон кетишлар иккала гуруҳларда бир хил бўлган (мувофиқ 1,3% ва 1,1% клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси ва плацебо+ацетилсалицил кислотаси гуруҳларида) ва пациентларнинг дастлабки характеристикалари ва фибринолитик ёки гепаринли даволашга деярли боғлиқ бўлмаган. Летал қон кетишлар (мувофиқ 0,8% ва 0,6% клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси ва плацебо+ацетилсалицил кислотаси гуруҳларида) ва мия ички қон қуйилишлари (мувофиқ 0,5% ва 0,7% клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси ва плацебо+ацетилсалицил кислотаси гуруҳларида) тез-тезлиги паст бўлган иккала гуруҳда ишончли равишда фарқ қилмаган.

- **COMMIT** клиник тадқиқотида

Ноцеребрал йирик қон кетишлар ва церебрал қон кетишларнинг умумий тез-тезлиги паст бўлган ва иккала гуруҳда ишончли фарқ қилмаган (мувофиқ 0,6% ва 0,5% клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси ва плацебо+ацетилсалицил кислотаси гуруҳларида).

### ***Гематологик бузилишлар***

- **CAPRIE** клиник тадқиқотида

Оғир нейтропения (<0,45x10<sup>9</sup>/л) клопидогрел қабул қилган 4 беморда (0,04%) ва ацетилсалицил кислотасини қабул қилган 2 беморда (0,02%) кузатилган. Клопидогрел қабул қилган 9599 пациентдан икитасида нейтрофиллар сони нолга тенг бўлган ва ацетилсалицил кислотасини қабул қилган 9586 пациентдан ҳеч бирида нейтрофиллар сонини бундай даражада пасайиши аниқланмаган. Клопидогрел билан даволаш жараёнида битта ҳолатда апластик камқонлик кузатилган. Оғир тромбоцитопения тез-тезлиги (<80x10<sup>9</sup>/л) клопидогрел гуруҳида 0,2% ни ва ацетилсалицил кислотаси гуруҳида 0,1% ни ташкил қилган.

- **CURE** ва **CLARITY** клиник тадқиқотларида

Тромбоцитопения ва нейтропенияси бўлган беморлар сони иккала гуруҳда бир хил бўлган.

### ***Клиник аҳамиятга эга бўлган бошқа ножўя самаралари***

CAPRIE, CURE, CLARITY ва COMMIT клиник тадқиқотларида  $\geq 0,1\%$  тез-тезликда кузатилган ножўя самаралари, шунингдек барча жиддий ножўя самаралари ЖССТ ножўя самаралар таснифига мувофиқ куйида келтирилган. Уларнинг тез-тезлиги куйидагича аниқланади: тез-тез (>1/100, <1/10); тез-тез эмас (1/1000, <1/100); кам (1/10000, <1/1000).

#### ***Марказий ва периферик нерв тизими томонидан бузилишлар***

- Тез-тез эмас: бош оғриғи, бош айланиши ва парестезиялар.
- Кам: вертиго.

#### ***Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар***

- Тез-тез: диарея, абдоминал оғриқлар, диспепсия.
- Тез-тез эмас: кўнгил айниши, гастрит, метеоризм, қабзият, қусиш, меъда ва ўн икки бармоқ ичак яраси.

#### ***Гемостаз томонидан бузилишлар***

- Тез-тез эмас: қон кетиши вақтини узайиши.

#### ***Қон томонидан бузилишлар***

- Тез-тез эмас: тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения ва эозинофилия.

*Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар*

-Тез-тез: тошма ва қичишиш.

**Клопидогрелни монотерапияда ва ацетилсалицил кислотаси билан мажмуада қўллашнинг постмаркетинг даврида кузатилган ноҳуш самаралар**

*Қон кетиши*

Ноҳуш самаралари ҳақидаги энг кўп хабарлар даволашнинг асосан биринчи ойида кузатилган, қон кетишининг ривожланиши ҳақидаги хабарлар бўлган. Ўлим билан тугаган, асосан мия ички, меъда-ичак ва ретроперитонеал қон кетишларнинг бир неча ҳоллари қайд қилинган. Тери тўқималарига қон қуйилишлар (пурпура) оғир ҳоллари, бўғим ва мушакларга қон қуйилишлар (гемартроз, гематома), кўзга қон қуйилишлар (конъюнктивал, тўқималари ва кўз тўр пардасига), бурундан қон кетиши, нафас аъзоларидан қон кетишлар (қон тупуриш, ўпкадан қон кетиши), гематурия ва операцион жароҳатдан қон кетиш ҳақида хабарлар бор. Клопидогрел ва ацетилсалицил кислотасини бир вақтда ёки ацетилсалицил кислотасини гепарин билан бир вақтда қабул қилган беморларда оғир қон кетиш ҳоллари кузатилган (“Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири” ва “Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

***Бошқа ноҳўя самаралари***

Клиник тадқиқотлар жараёнида аниқланган ва юқорида санаб ўтилган ноҳўя самараларига қўшимча, спонтан хабарларнинг натижалари бўйича меъерий-ҳуқуқий фаолият учун MedDRA тиббий луғатида келтирилган аъзо ва аъзолар тизими бузилишларига мувофиқ ноҳўя реакциялар таснифи бўйича гуруҳларга бўлинган, қуйида келтирилган ноҳўя самаралар қайд қилинган.

Клопидогрелни қабул қилишда кузатилган ноҳўя самаралари ҳақидаги ҳамма хабарларнинг тез-тезлиги жуда паст бўлган (улар жуда кам сифатида таснифланади <1/10000). Ацетилсалицил кислотаси учун ноҳўя самараларнинг учраш тез-тезлиги ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас. Ноҳўя самараларнинг тез-тезлиги бўйича ҳар бир гуруҳда уларнинг оғирлигини камайиши тартибида тақдим этилган.

*Қон томонидан бузилишлар*

-Камқонлик (клопидогрел ёки ацетилсалицил кислотаси билан боғлиқ).

-Тромбоцитопеник тромбогемолитик пурпура (1:200000 даволанган беморлар), оғир тромбоцитопения (тромбоцитлар сони  $\geq 30 \times 10^9/l$ ), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластик камқонлик (панцитопения) (клопидогрел билан боғлиқ).

*Иммун тизими томонидан бузилишлар*

-Ангioneвротик шиш, эпакеми, анафилактоид реакциялар, зардоб касаллиги (клопидогрел билан боғлиқ), анафилактик шок, овқат аллергияси симптомларини оғирлаштириши, (ацетилсалицил кислотаси билан боғлиқ).

*Рухий бузилишлар*

- Онгни чалкаштириши, галлюцинациялар (клопидогрел билан боғлиқ).

*Нерв тизими томонидан бузилишлар*

- Таъм билиш ҳиссини ўзгариши (клопидогрел билан боғлиқ).

*Эшитиши аъзоси томонидан бузилишлар ва лабиринт бузилишлари*

- Кулоқда шанғиллаш, эшитишни йўқолиши (ацетилсалицил кислотаси билан боғлиқ ва одатда унинг дозаси ошириб юборилганида ривожланувчи).

*Томир тизими томонидан бузилишлар*

- Васкулит, артериал босимни пасайиши (клопидогрел билан боғлиқ).

*Нафас аъзолари томонидан бузилишлар*

- Бронхоспазм (клопидогрел ёки ацетилсалицил кислотаси билан боғлиқ), интерстициал пневмонит (клопидогрел билан боғлиқ).

*Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар*

- Панкреатит, колит (шу жумладан, ярали ва лимфоцитар колит), стоматит (клопидогрел билан боғлиқ).



- Яра ёки меъда ёки ўн икки бармоқ ичак ярасининг перфорацияси, гастралгия каби (ацетилсалицил кислотаси билан боғлиқ) меъда-ичак йўлларининг (МИЙ) юқори соҳаларини шикастланиш симптомлари.

*Гепато-билиар тизими томонидан бузилишлар*

-Ўткир жигар етишмовчилиги, гепатит (клопидогрел билан боғлиқ).

*Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар*

- Макулопапулёз ёки эритематоз тошма, қичишиш, буллез дерматит (қўп шаклли эритема, Стивенс-Джонсон синдроми, токсик эпидермал некролиз), экзема ва ясси темиртки (клопидогрел билан боғлиқ).

*Таянч-ҳаракат аппарати томонидан бузилишлар*

- Артралгия, артрит, миалгия (клопидогрел билан боғлиқ).

*Буйраклар ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар*

- Гломерулопатия (клопидогрел билан боғлиқ), ўткир буйрак етишмовчилиги (айниқса буйрак етишмовчилиги, юрак етишмовчилиги, нефритик синдром мавжуд бўлган пациентларда ёки диуретиклар билан бир вақтда қўлланганида) (ацетилсалицил кислотаси билан боғлиқ).

*Моддалар алмашинуви томонидан бузилишлар*

- Гипогликемия, подагра (ацетилсалицил кислотаси билан боғлиқ).

*Умумий бузилишлар*

- Иситма (клопидогрел билан боғлиқ).

*Лаборатория кўрсаткичларини ўзгартириш*

- Жигарнинг функционал ҳолатининг биокимёвий кўрсаткичларини нормадан оғиши, қонда креатининнинг концентрациясини ошиши (клопидогрел билан боғлиқ).

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

**Варфарин:** Коплавикс® препарати варфарин билан бирга қўллаш тавсия қилинмайди, чунки бундай мажмуа қон кетишлар жадаллигини ошириши мумкин (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

**Пв/Ша гликопротеинларининг ингибиторлари:** Пв/Ша гликопротеинларининг ингибиторларини Коплавикс® препарати билан бирга қон кетишини ривожланишини юқори хавфи бўлган (жароҳатларда ва жарроҳлик аралашувларида ёки бошқа патологик ҳолатларда) пациентларда қўллаш эҳтиёткорликка риоя қилишни талаб қилади (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

**Гепарин:** Соғлом шахслар иштирок этган клиник тадқиқотларнинг маълумотларига кўра клопидогрелни қабул қилишда гепариннинг дозасини ўзгартириш талаб қилинмаган ва унинг антикоагулянт таъсири ўзгармаган. Гепаринни бир вақтда қўллаш тромбоцитлар агрегациясига клопидогрелнинг ингибирловчи таъсирини ўзгартирмаган. Коплавикс® препарати ва гепарин орасида қон кетишини ривожланиш хавфини оширувчи фармакодинамик ўзаро таъсир бўлиши мумкин, шу сабабли ушбу препаратларни бир вақтда қўллаш эҳтиёткорликни талаб қилади (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

**Тромболитиклар:** Клопидогрел, фибрин-специфик ёки фибрин-специфик бўлмаган тромболитик препаратлар ва гепаринни қўллашнинг хавфсизлиги ўткир миокард инфаркти бўлган беморларда ўрганилган. Клиник аҳамиятга эга бўлган қон кетишлар тез-тезлиги тромболитик воситалар ва гепаринни ацетилсалицил кислотаси билан бирга қўллаш ҳолларида кузатилгани билан бир хил бўлган. Коплавикс® препарати ва тромболитик воситаларни бирга қўллаш бўйича клиник маълумотлар етарли бўлмаганлиги сабабли, уларни бирга қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

**Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП):** Соғлом кўнгиллилар иштирок этган клиник тадқиқотларда клопидогрел ва напроксенни бирга қўллаш, МИЙ дан яширин қон йўқотишни оширган. Шунинг учун НЯҚП, шу жумладан ЦОГ-2 ингибиторларини Коплавикс® препарати билан бирга қўллаш тавсия қиланмайди (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

### **Клопидогрел билан бошқа мажмуавий даволаш**

Клопидогрел ўзининг фаол метаболитигача қисман CYP2C19 изоферменти ёрдамида метаболизмга учраши туфайли, ушбу ферментнинг фаоллигини ингибирловчи препаратларни

ишлатиш, клопидогрелнинг фаол метаболитининг концентрациясини камайишига олиб келиши мумкин. Ушбу ўзаро таъсирнинг клиник аҳамияти маълум эмас. Клопидогрелни СУР2С19 изоферментининг кучли ёки ўртача ингибиторлари (масалан, омега-3) билан бир вақтда қўллаш тавсия қилинмайди. Агарда пациентга Коплавикс® препарати бир вақтда протон насосининг ингибиторларини буюришнинг зарурати бўлса, пантопризол каби СУР2С19 фаоллигига аҳамиятсиз таъсир килувчи препаратни буюриш керак. Клопидогрел ва бир вақтда қўлланадиган бошқа препаратларни бўлиши мумкин бўлган фармакодинамик ва фармакокинетик ўзаро таъсирларини ўрганиш бўйича бир қанча клиник тадқиқотлар ўтказилган ва қуйидагилар аниқланган:

- клопидогрелни атенолол, нифедипин ёки иккала препарат билан бир вақтда қўллашда, клиник аҳамиятга эга фармакодинамик ўзаро таъсир кузатилмаган;
- фенобарбитал, циметидин ва эстрогенларни бир вақтда қўллаш клопидогрелнинг фармакодинамиксига аҳамиятли таъсир кўрсатмаган;
- дигоксин ва теofilлинни клопидогрел билан бирга қўллашда уларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари ўзгармаган;
- антацид воситалар клопидогрелнинг сўрилишини камайтирмаган;
- одам жигарининг микросомаларини текширишда олинган маълумотларга кўра клопидогрелнинг карбоксил метаболити Р450 цитохром оиласининг 2С9 изоферментининг фаоллигини ингибирлаши мумкинлиги, бу Р450 цитохром оиласининг 2С9 изоферменти ёрдамида метаболизмга учрайдиган баъзи дори воситалари, масалан, фенитоин, толбутамид ва баъзи НЯҚП ларнинг плазмадаги концентрациясини ошишига олиб келишига қарамасдан фенитоин ва толбутамидни клопидогрел билан бир вақтда хавфсиз қўллаш мумкин (CAPRIE).

#### **Ацетилсалицил кислотаси билан бошқа мажмуавий даволаш**

Ацетилсалицил кислотасини қуйидаги дори воситалари билан ўзаро таъсири ҳақида хабарлар берилган:

- урикозурик дори воситалари – ацетилсалицил кислотаси чиқарилиш даражасида сийдик кислотаси билан рақобати сабабли уларнинг урикозурик самарасини сусайтириши мумкин;
- метотрексат - Коплавикс® препаратининг таркибида ацетилсалицил кислотаси мавжудлиги сабабли, уни метотрексат билан бирга қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак, чунки ацетилсалицил кислотаси метотрексатнинг буйрак клиренсини камайтириши мумкин, бу ўз навбатида унинг миелотоксик таъсирини ошириши мумкин (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар” ва “Эҳтиёткорлик билан” бўлимларига қаранг);
- ангиотензин-айлантирувчи фермент (ААФ) ингибиторлари, ацетазоламид, тутқаноққа қарши воситалар (фенитоин ва вальпроат кислотаси), β-адреноблокаторлар, сийдик ҳайдовчи ва перорал гипогликемик воситалар – ушбу препаратларни юқори дозаларда (яллиғланишга қарши) қўлланадиган ацетилсалицил кислотаси билан ўзаро таъсири бўлиши мумкин;
- ААФ ингибиторлари, сийдик ҳайдовчи, β-адреноблокаторлар, “секин” кальций каналларининг блокаторлари, гиполипидемик воситалар, коронар вазодилататорлар, гипогликемик воситалар (шу жумладан, инсулин), тутқаноққа қарши воситалар, гормон ўрнини босувчи даволаш, GPIIb/IIIa гликопротеин рецепторларининг блокаторлари. Клопидогрел+ацетилсалицил кислотасини ≤325 мг тутуб турувчи дозаларда қўллаш бўйича 30000 дан ортиқ беморлар иштирок этган клиник тадқиқотларда клиник аҳамиятга эга бўлган ноҳуш ўзаро таъсирлар аниқланмаган.

#### **Махсус кўрсатмалар**

Қон кетиши ва гематологик ноҳуш самараларини ривожланиш хавфи (“Ножўя таъсирлари” бўлимига қаранг) сабабли даволаш жараёнида қон кетиши пайдо бўлишига ўхшаш клиник симптомлар пайдо бўлиши ҳолларида қоннинг клиник таҳлилинини ўтказиш, ФҚТВ аниқлаш (фаоллашган қисман тромбопластин вақти), тромбоцитлар миқдори, тромбоцитларнинг

функционал фаоллиги кўрсаткичларини дарҳол текшириш ва бошқа зарур текширишларни амалга ошириш керак.

Коплавикс® препаратининг таркибида иккита антитромбоцитар моддаларининг мавжудлиги сабабли жароҳат, жарроҳлик аралашувлари ёки бошқа патологик ҳолатлар туфайли қон кетишни юқори хавфи бўлган беморларда, ҳамда ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (шу жумладан ЦОГ-2 ингибиторлари), гепарин, Пв/Ша гликопротеин ингибиторлари ва тромболитик воситалар қабул қилаётган беморларда эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

Қон кетишининг белгиларини истисно қилиш мақсадида, шу жумладан, яширин, айниқса даволашнинг биринчи ҳафтаси давомида ва/ёки инвазив кардиологик муолажалар/жарроҳлик аралашувларидан кейин пациентларни синчковлик билан кузатиш керак. Клопидогрелни варфарин билан бирга қўллаш қон кетишлар жадаллигини кучайтириши мумкин (“Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири” бўлимига қаранг), шунинг учун алоҳида кам учрайдиган клиник ҳолатлардан (чап қоринчада флотацияланувчи тромб мавжудлиги, хилпилловчи аритмияси бўлган пациентларда стентлаш ёки билвосита таъсирли антикоагулянтларга бошқа кўрсатмаларда) ташқари Коплавикс® препаратини варфарин билан бирга қўллаш тавсия қилинмайди.

Агарда беморга операция режалаштирилган бўлса, бунда антиромботик самара зарур бўлмаганида, операциядан 7 кун аввал Коплавикс® ни бекор қилиш керак.

Коплавикс® қон кетиши вақтини оширади ва қон кетишга мойил бўлган шикастланишлари (айниқса, меъда-ичак йўлларида ва кўз ичи қон қуйилишлари) бўлган пациентларда эҳтиёткорлик билан қўлланиши керак.

Клопидогрелни қўллашдан сўнг неврологик бузилишлар, буйрак фаолиятининг бузилиши ва иситма билан кечувчи тромбоцитопения ва микроангиопатик гемолитик камқонлик билан характерланувчи тромбоцитопеник тромбогемолитик пурпура (ТТП) ривожланиши ҳоллари жуда кам аниқланган. ТТП хаётга потенциал хавф солувчи, дарҳол даволашни, шу жумладан плазмаферезни талаб қилувчи ҳолат ҳисобланади. Такрорий ишемиянинг юқори хавфи бўлган, яқинда ўтказилган транзитор ишемик мия атакиси ёки инсульт бўлган беморларда ацетилсалицил кислотаси ва клопидогрел мажмуаси йирик қон кетишлар ривожланиши эҳтимолини ошириши аниқ исботланган. Шунинг учун бундай беморларда Коплавикс® препаратини ҳамма ҳолларда, шу жумладан мажмуанинг фойдали самараси исботланган ҳолларда ҳам эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

Ацетилсалицил кислотаси ва болалардаги продромал инфекцияда хаёт учун хавфли Рейе синдромини ривожланиши орасида алоқа мавжуд бўлиши мумкин.

Коплавикс® ни пептик яраси ёки анамнезида меъда-ичак йўлларида қон кетиши бўлган пациентларда ёки меъдадан қон кетишга олиб келувчи меъданинг ярали шикастланишининг белгиси бўлиши мумкин бўлган, меъда-ичак йўлларида юқори соҳалари томонидан аҳамиятсиз симптомлари бўлган пациентларда эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

Коплавикс® препарати билан даволашда ҳар қандай лаҳзада гастралгия, жиғилдон қайнаши, қусиш ва меъда-ичакдан қон кетиш каби, МИЙ юқори соҳалари томонидан симптомлар пайдо бўлиши мумкин. Коплавикс® препарати билан даволашда тез-тез учрайдиган диспептик бузилишлар каби меъда-ичак йўллари томонидан аҳамиятсиз ножўя самараларга қарамасдан, даволовчи шифокор бундай ҳолларда ҳар доим, ҳатто анамнезида МИЙ томонидан патологиялар бўлмаганида ҳам МИЙ шиллик қавати яраси ва қон кетишларни истисно қилиши керак.

Беморлар МИЙ томонидан нохуш реакцияларнинг симптомлари ҳақида хабардор бўлишлари керак. Беморлар шунингдек Коплавикс® препаратини қабул қилишларида қон кетишни тўхтатиш учун одатдагидан кўпроқ вақт талаб қилиниши мумкинлиги ва уларда ҳар қандай одатдаги бўлмаган (жойлашиши ва давомийлиги бўйича) қон кетиши ҳолларида ўзларининг даволовчи шифокорларига хабар беришлари керак.

Ҳар қандай операциядан олдин ва ҳар қандай янги дори препаратини қабул қилишдан олдин беморлар шифокорга (шу жумладан стоматолог) Коплавикс® препарати билан даволанишлари ҳақида хабар беришлари керак.

СҮР2С19 изоферментининг метаболик фаолияти пасайган пациентларда клопидогрелни тавсия қилинган дозаларда қўллашда, клопидогрелнинг фаол метаболити кам ҳосил бўлади, уни тромбоцитларнинг фаолиятига самараси камайд.

Шунинг учун коронар синдромли ёки тери орқали коронар аралашув ўтказган ва клопидогрел қабул қилаётган пациентлар, СҮР2С19 изоферментининг фаолияти нормал бўлган пациентларга нисбатан юрак-томир ҳодисаларининг юқори тез-тезлигига эга бўлишлари мумкин.

Ушбу препаратни кам учрайдиган наслий галактозани ўзлаштирилишини бузилишлари, лактаза танқислиги ёки глюкоза-галактозанинг кам сўрилиш синдроми бўлган беморлар қабул қилишлари мумкин эмас (“Таркиби” бўлимига қаранг).

**Транспорт воситаларини бошқариш ва диққатни юқори жамлаш ва психомотор реакциялар тезлигини талаб қилувчи бошқа потенциал хавфли фаолият турлари билан шуғулланиш қобилиятига таъсири**

Одатда Коплавикс® транспорт воситаларини бошқариш ва диққатни юқори жамлаш ва психомотор реакциялар тезлигини талаб қилувчи бошқа потенциал хавфли фаолият турлари билан шуғулланиш қобилиятига аҳамиятли таъсир қилмайди. Аммо, пациентда нерв тизими ва руҳият томонидан нохуш ножўя реакциялар ривожланиши ҳолларида (“Ножўя таъсири” бўлимига қаранг) диққатни жамлаш ва психомотор реакцияларнинг тезлиги пасайиши мумкин, бу бундай фаолият турлари билан шуғулланишга тўсиқ бўлиши мумкин. Бундай ҳолларда потенциал хавфли фаолият турлари билан шуғулланиш имконини даволовчи шифокор ҳал қилиши керак.

**Дозани ошириб юборилиши**

Коплавикс® препаратининг дозасини ошириб юборилишига тааллуқли маълумотлар мавжуд эмас.

***Клопидогрелнинг дозасини ошириб юборилишининг симптомлари ва даволаш***

Клопидогрелнинг дозасини ошириб юбориш қон кетиши вақтини узайиши ва қон кетишлар ривожланиши кўринишида кейинги асоратларга олиб келиши мумкин. Қон кетиши юзага келганида мувофиқ даволашни ўтказиш талаб қилинади. Клопидогрелнинг антидоти аниқланмаган. Қон кетишининг узайган вақтини тез тўғрилашнинг зарурати бўлса, тромбоцитар массани қўйишни амалга ошириш тавсия қилинади.

***Ацетилсалицил кислотасининг дозасини ошириб юборилишининг симптомлари ва даволаш***

*Дозани ошириб юборилишнинг ўртача даражаси:* кулоқларда шанғиллаш, эпитишни пасайиши ҳисси, бош оғриғи, вертиго.

*Дозани ошириб юборилишнинг озир даражаси:* юқори ҳарорат, гипервентиляция, кетоз, нафас алкалози, метаболик ацидоз, кома, юрак-томир етишмовчилиги (коллапс), нафас етишмовчилиги, оғир гипогликемия.

Ацетилсалицил кислотасининг дозасини ошириб юборилишнинг оғир ҳолларида қуйидаги чораларни амалга ошириш керак: кислота-ишқор мувозанатини назорат қилиш, натрий гидрокарбонатини вена ичига юбориш (салицилатларни чиқаришни тезлаштириш учун сийдикни жадал ишқорийлаш мақсадида), зарурати бўлганида гемодиализ ёки перитонеал диализни амалга ошириш мумкин.

**Чиқарилиш шакли**

Парда қобик билан қопланган таблеткалар, 100мг+ 75мг.

7 таблеткадан ПВХ/Алюмин блистерда.

1, 2 ёки 4 блистердан қўллаш бўйича йўриқномаси билан бирга картон кутида.

**Сақлаш шароити**

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар олаолмайдиган жойда сақлансин.

**Яроқлилик муддати**

2 йил.

Ўрамида кўрсатилган яроқлилик муддати тугаганидан кейин ишлатилмасин.

**Дорихоналардан бериш тартиби**

Рецепт бўйича.

**Қайд қилиш гувоҳномасининг эгаси:**

Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи, Франция.

174 авеню де Франс F-75013 Париж, Франция.

**Ишлаб чиқарувчи:**

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

1, рю де ла Вьерж Амбарес э Лаграв F-33565 Карбон Бланк Седекс, Франция.