



ҚЎЛЛАШ БЎЙИЧА ЙЎРИҚНОМА
ПЛАВИКС®
PLAVIX®

Препаратнинг савдо номи: Плавикс®.

Халқаро патентланмаган номи: клопидогрел.

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

Таркиби

1 таблеткада сақланади:

таъсир қилувчи модда: II шаклида клопидогрел гидросульфати – 97,875 мг (клопидогрелга қайта ҳисобланганда – 75,0 мг).

ёрдамчи моддалар: маннитол, макрогол–6000, микрокристаллик целлюлоза (кам миқдордаги сув билан, 90 мкм), паст алмашинган гипролоза, гидрогенланган канақунжут мойи, пушти опадрай*, карнауб муми.

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

Таърифи

Думалок, икки томонлама биров қаварик, пушти рангли, бир томонида «75» ёзуви ва бошқа томонида «I I7I» гравировкаси бўлган плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: антиагрегант восита.

АТХ коди: B01AC04.

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Клопидогрел олддори бўлиб, унинг фаол метаболитларидан бири тромбоцитлар агрегациясининг ингибиторидир. Клопидогрелнинг фаол метаболити АДФ ни тромбоцитларнинг P2Y12 рецепторлари билан боғланишини ва GPIIb/IIIa мажмуасини кейинги АДФ га боғлиқ фаоллашувини селектив ингибирлаб, тромбоцитлар агрегациясини бостирилишига олиб келади. Қайтмас боғланиши туфайли, тромбоцитлар ҳаётининг бутун қолган даври (тахминан 7-10 кун) давомида АДФ томонидан рағбатланишга сезмайдиган бўлиб қолади, тромбоцитларнинг нормал фаолиятини тикланиши, тромбоцитларнинг янгиланиш тезлигига мос тезликда юз беради.

АДФ дан фарқ қилувчи агонистлар томонидан чақирилган тромбоцитлар агрегацияси, шунингдек тромбоцитларни АДФ дан ажралиб чиқаётган моддалар билан кучли фаоллашувини блокадаси ҳисобига ҳам ингибирланади.

Фаол метаболитини ҳосил бўлиши P450 тизимининг ферментлари ёрдамида юз бериши туфайли, улардан айримлари полиморфизм билан фарқ қилиши, ёки бошқа препаратлар билан ингибирланиши мумкин, барча пациентларда ҳам тромбоцитларни адекват бостирилиши юз беравермайди.

Клопидогрел қон томирларининг атеросклеротик шикастланиши, хусусан церебрал, коронар ёки периферик артерияларни шикастланишларининг ҳар қандай соҳасида жойлашган атеротромбозни ривожланишини олдини олади.

Клопидогрел 75 мг дозада ҳар куни қабул қилинганида, қабул қилишнинг биринчи кунидан АДФ-индуцияланган тромбоцитлар агрегациясини сезиларли сусайиши аниқланади, у 3-7 кун давомида аста-секин ошиб боради ва сўнгра доимий даражага етади (мувозанат ҳолатига эришилганда). Мувозанат ҳолатида тромбоцитлар агрегацияси ўртача 40-60% га бостирилади. Клопидогрелни қабул қилиш тўхтатилганидан кейин

тромбоцитлар агрегацияси ва қон кетиши вақти ўртача 5 кун давомида дастлабки даражасига аста-секин қайтади.

Эркаклар ва аёлларда клопидогрелнинг фармакодинамик хусусиятлари қиёсланган катта бўлмаган тадқиқотда, тромбоцитларнинг АДФ-индукцияланган агрегациясини камроқ ингибирланиши аёлларда кузатилган, лекин қон кетиши вақтини узайиши бўйича фарқлар аниқланмаган. Катта CAPRIE назоратли тадқиқотида (клопидогрел ацетилсалицил кислотаси билан қиёсий равишда ишемик ҳолатларни ривожланиш хавфи бўлган пациентларда) клиник хотималарнинг, бошқа ножўя таъсирларнинг ва нормал бўлмаган клиник-лаборатор параметрларнинг тез-тезлиги ҳам эркакларда, ҳам аёлларда бир хил бўлган.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

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

Қон плазмасида ўзгармаган клопидогрелнинг ўртача энг юқори концентрацияларига (75 мг бир марталик доза ичга қабул қилинганидан кейин тахминан 2,2-2,5 нг/мл) қабул қилинганидан сўнг тахминан 45 минутдан кейин эришилади. Клопидогрелнинг метаболитларини сийдик билан чиқарилишини маълумотлари бўйича унинг сўрилиши тахминан 50% ни ташкил қилади.

Тақсимланиши

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

Метаболизми

Клопидогрел жигарда фаол метаболизмга учрайди. In vitro ва in vivo клопидогрел икки йўл билан метаболизмга учрайди: биринчиси – эстеразалар ёрдамида ва карбоксил кислотасининг нофаол ҳосиласини ҳосил бўлиши билан кейинги гидролизи (айланиб юрувчи метаболитларининг 85%), иккинчи йўли эса – цитохром P450 тизими орқали. Бошида клопидогрел оралиқ метаболити ҳисобланган 2-оксо-клопидогрелгача 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

14C-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, оралиқ метаболити – 2-оксо-клопидогрелни ҳам ҳосил бўлишига жалб қилинган. Ex vivo тромбоцитлар агрегацияси орқали текширилган клопидогрелнинг фаол метаболитининг фармакокинетикаси ва антитромбоцитар самаралари CYP2C19 изоферментининг генотишига қараб фарқ қилади.

CYP2C19*1 генининг аллели нормал фаолият кўрсатаётган метаболизм учун жавоб беради, айни вақтда CYP2C19*2 изоферменти ва CYP2C19*3 изоферменти генининг аллели пасайган метаболизм учун масъулдирлар. Ушбу аллеллар 85% европоид irqи намоёндалари ва 99% монголоид irqи 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 фенотиби ва генотипининг учраш тез-тезлиги бўйича чоп этилган маълумотлар куйидагича: европоидлар ичида 2%, негроидлар орасида 4% ва монглоидлар орасида 14%. Пациентнинг CYP2C19 генотипини аниқлаш тестлари мавжуд. Ҳар бир CYP2C19 метаболик гуруҳида 10 нафардан (жуда жадал метаболизм билан, жадал, оралик ва пасайган метаболизм билан) 40 нафар соғлом кўнгиллиларда ўтказилган қарама-қарши тадқиқотда, куйидаги дозалаш тартибларида: Клопидогрелнинг 300 мг ли юклама дозаси/75 мг ли тутиб турувчи дозаси ва 600 мг ли юклама дозаси/кунига 150 мг ли тутиб турувчи доза қўлланганда фармакокинетик ва антиагрегантлик кўрсаткичлари баҳолаган. Ҳар бир дозалаш тартиби 5 кун давомида (барқарор ҳолат) қўлланган. Биринчи уч (жуда жадал метаболизм, жадал ва оралик метаболизм билан) гуруҳларда фаол метаболитларни ажралиб чиқишида ва тромбоцитлар агрегациясини ўртача ингибирланишида аҳамиятли тафовутлар аниқланмаган. Метаболизи сусайган тўртинчи гуруҳда фаол метаболитларни ажралиб чиқиши, жадал метаболизмли гуруҳга нисбатан 63-71% гача пасайган. 300 мг/75 мг дозалаш тартибидан кейин антиагрегант фаоллик IPA, ўртача кўрсаткичи (5 мкМ АДФ) 24% (24 соатдан кейин) ва 37% (5 кундан кейин) бўлган метаболизи сусайган гуруҳда, жадал метаболизмли гуруҳдаги IPA (мувофиқ равишда 39% (24 соатдан кейин) ва 58% (5 кундан кейин)) ва оралик метаболизмли гуруҳдаги IPA (мувофиқ равишда 37% (24 соатдан кейин) ва 60% (5 кундан кейин)) кўрсаткичига қараганда пасайган. Сусайган метаболизмли гуруҳ томонидан 600 мг/150 мг қабул қилинганда, фаол метаболитларни ажралиб чиқиши, 300 мг/75 мг дозалаш тартибига қараганда кўпроқ бўлган. Кўшимча IPA 32% (24 соатдан кейин) ва 61% ни (5 кундан кейин) ташкил қилган, улар сусайган метаболизмли гуруҳ томонидан 300 мг/75 мг дозалаш тартибидан олганига қараганда юқорида бўлган ва 300 мг/75 мг дозалаш тартибидан олган бошқа гуруҳларнинг кўрсаткичидан фарқ қилмаган. Ушбу популяция пациентлари учун мувофиқ дозалаш тартиби клиник синовлар натижасида аниқланмаган. Юқорида кўрсатилган натижаларга мувофиқ, 6 тадқиқотни ва барқарор ҳолатда Клопидогрел билан даволанган 335 беморни ўз ичига олган мета таҳлилда, фаол метаболитларни ажралиб чиқиши оралик метаболизмли гуруҳда 28% гача ва пасайган метаболизмда 72% га пасайгани кўрсатилган, бунда тромбоцитлар агрегациясини ингибирланиш даражаси (5 мкМ АДФ), жадал метаболизмга нисбатан, IPA кўрсаткичида мувофиқ 5,9% 21,4% фарқ билан паст бўлган.

Клопидогрел билан даволанган беморларда клиник тадқиқотларнинг натижаларига CYP2C19 генотипининг таъсири перспектив рандомизацияланган назоратли тадқиқотларда баҳоланмаган. Шундай бўлсада, Клопидогрел билан даволанган беморларда ушбу самарани баҳоловчи ретроспектив таҳлилларнинг натижалари мавжуд бўлган, улар учун натижалар куйидагича генотипланган: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) ва ACTIVE-A (n=601), шунингдек қатор чоп этилган когорт тадқиқотлар келтирилган. TRITON-TIMI 38 and учта (Collet, Sibbing, Giusti,) когорт тадқиқотларида мажмуавий ҳам оралик, метаболизи пасайган беморлар гуруҳи, жадал метаболизмли гуруҳга нисбатан юрак-томир ҳодисалари (ўлим, миокард инфаркти, инсульт) ёки стент тромбозининг ўта юқори даражасига эга бўлишган.

CHARISMA тадқиқотида ва бир когорт тадқиқотда (Simon) ҳодисалар даражасини ошириши жадал метаболизмли беморларга нисбатан, фақат метаболизи пасайган беморларда кузатилган.

CURE, CLARITY, ACTIVE-A тадқиқотларида бир когорт тадқиқотда (Trenk) метаболизмнинг ҳолатига асосланган ҳодисаларнинг даражасини ошириши кузатилмаган.

Юқорида келтирилган таҳлил натижаларининг биронтаси пасайган метаболизмга нисбатан тадқиқот натижаларидаги фарқлар даражасини адекват аниқлаб бермайди.

Алоҳида гуруҳ пациентлари

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

Маълумотлар мавжуд эмас.

Буйраклар фаолиятини бузилиши

Суткада 75 мг дозада клопидогрелни такрор қабул қилишда буйракларни оғир шикастланиши (креатинин клиренси 5 дан 15 мл/мин гача) бўлган пациентларда АДФ-индуцияланган тромбоцитлар агрегацияси соғлом кўнгиллиларга нисбатан пастроқ (25%) бўлган, аммо қон кетиши 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 кетишининг 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 ирк намоёндалари орасида тарқалганлиги ҳақида жуда кам адабиёт маълумотлари бор, бу CYP2C19 изоферментини генотиплаш кўрсаткичини баҳолаш имконини бермайди.

Қўлланилиши

- Миокард инфаркти, ишемияк инсульт ва периферик артерияларнинг диагностика қилинган окклюзион касаллиги бўлган пациентларда атеротромботик ҳодисаларни олдини олиш.
- Ўткир коронар синдроми бўлган пациентларда атеротромботик ҳодисаларни (ацетилсалицил кислотаси билан мажмуада) олдини олиш:
 - ST сегментини кўтарилишсиз (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 тромболитисни ўтказиш имконияти бўлганида қўлланади.
- Юрак бўлмачалари фибрилляцияси (хилшилловчи аритмияси) бўлган пациентларда атеротромботик ва тромбоземболик ҳодисаларни олдини олиш:
- Юрак-томир ҳодисаларини ривожланишининг камида бир хавф омилига эга ва уларга К витамини антагонистлари билан даволаниш мумкин бўлмаган ҳамда қон кетишларининг хавфи паст бўлган юрак бўлмачалари фибрилляцияси бўлган катта ёшли пациентларда қўлланади.

Клопидогрел атеротромботик ва тромбоземболик ҳодисаларни, шу жумладан инсультни олдини олиш мақсадида ацетилсалицил кислотаси билан мажмуада кўрсатилган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Препаратнинг ҳар қандай таъсир қилувчи ёки ёрдамчи моддаларига юқори сезувчанлик.
- Оғир жигар етишмовчилиги.
- Ўткир қон кетиши, масалан, пептик ярадан қон кетиши ёки бош миёга қон қуйилишлари.
- Лактозани кам учрайдиган наслий ўзлаштираолмаслик, лактаза танқислиги ёки глюкоза-галактозани кам сўрилиш синдроми.
- Ҳомиладорлик ва лактация даври (“Ҳомиладорлик ва лактация” бўлимига қаранг).

- 18 ёшгача бўлган болалар (қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган).

Эҳтиёткорлик билан:

- қон кетишларга мойиллиги бўлган ўртача даражали жигар етишмовчилигида (қўллашнинг чекланган клиник тажрибаси).
- буйрак етишмовчилигида (қўллашнинг чекланган клиник тажрибаси).
- жароҳатларда, хирургик аралашувларда (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).
- қон кетишларини (айниқса меъда-ичакдан ёки кўз ичи) ривожланишига мойиллик бўлган касалликларда
- бошқа ностероид яллиғланишга қарши препаратлар, шу жумладан циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) нинг селектив ингибиторлари билан бир вақтда қабул қилишда.
- варфарин, гепарин, Пв/Па гликопротеин ингибиторларини бир вақтда буюришда.
- СҮР2С19 изоферментининг фаолиятини генга боғлиқ пасайиши бўлган пациентларда (СҮР2С19 изоферментининг фаолиятини генга боғлиқ пасайиши бўлган пациентлар клопидогрелнинг фаол метаболитини тизимли экспозициясига камроқ учрайди ва препаратнинг антиагрегант таъсирини камроқ яққоллигига эга, бундан ташқари, уларда СҮР2С19 изоферментининг нормал фаолияти бўлган пациентларга нисбатан миокард инфарктдан кейин юрак-томир асоратлари юқори тез-тезликда кузатилади) эҳтиёткорлик билан буюрилади.

Ҳомиладорлик ва лактация

Гарчи ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар клопидогрелни ҳомиладорликни кечиши, эмбрионал ривожланиш, туғруқ ва постнатал ривожланишга бевосита ҳам, билвосита ҳам нохуш самараларни аниқламасада, ҳомиладор аёллар томонидан препаратни қабул қилиш бўйича клиник маълумотлар йўқлиги туфайли, эҳтиёткорлик чораси сифатида клопидогрелни ҳомиладорлик вақтида қабул қилиш тавсия қилинмайди.

Клопидогрел билан даволаш ҳолларида эмизишни тўхтатиш керак, чунки каламушларда ўтказилган тадқиқотлар клопидогрел ва/ёки унинг метаболитларини она сутига чиқишини кўрсатган. Клопидогрелни одам сутига ўтиш ўтмаслиги маълум эмас.

Қўллаш усули ва дозалари

Катталар ва кекса ёшли шахслар:

Клопидогрел ичга, овқат қабул қилишдан қатъий назар қабул қилинади.

Миокард инфаркти, ишемик инсульт ва периферик артерияларнинг диагностика қилинган окклюзион касаллиги

Препарат 75 мг дан суткада бир марта қабул қилинади.

Миокард инфаркти (МИ) бўлган беморларда даволашни МИ биринчи кундан бошлаб, 35 кунгача давом эттириш мумкин, ишемик инсульт (ИИ) бўлган беморларда эса – ИИ дан кейин 7 кундан 6 ойгача бўлган муддатларда ўтказиш керак.

ST сегментини кўтарилишисиз ўткир коронар синдроми (ностабил стенокардия ёки Q тишисиз миокард инфаркти)

Клопидогрел билан даволашни 300 мг ни ташкил қилувчи юклама дозани бир марта қабул қилишдан бошлаб, сўнгра эса, суткада бир марта 75 мг дозада (суткада 75-325 мг дозада ацетилсалицил кислотаси билан бирга) давом эттириш керак. Ацетилсалицил кислотасининг юқорироқ дозалари қон кетишининг юқори хавфи билан боғлиқлиги туфайли, бу кўрсатмаларда қўллаганда ацетилсалицил кислотасининг тавсия қилинган дозаси 100 мг дан опмаслиги лозим. Максимал ижобий самара даволашнинг учинчи ойга келиб кузатилади. Даволаш курси 1 йилгача.

ST сегментини кўтарилиши билан ўткир коронар синдроми (ST сегментини кўтарилиши билан ўткир миокард инфаркти)

Клопидогрел 75 мг дозада суткада бир марта бошланғич бир марта юклама дозани ацетилсалицил кислотаси ва тромболитиклар билан бирга (ёки тромболитикларсиз) қабул

қилиш буюрилади. Мажмуавий даволаш симптомлар пайдо бўлганидан кейин иложи борича тезроқ бошланиши ва камида тўрт ҳафта давомида давом эттирилиши керак. 75 ёшдан ошган беморларда клопидогрел билан даволаш, унинг юклама дозасини қабул қилмасдан бошланиши керак.

Юрак бўлмачаларининг фибрилляцияси (хилпилловчи аритмияси) бўлган пациентларда Клопидогрел 75 мг дозада кунига бир марта буюрилади. 75-100 мг дозада ацетилсалицил кислотаси билан мажмуавий даволаш Клопидогрел билан бошланиши ва давом эттирилиши мумкин.

Агарда дозани қабул қилиш ўтказиб юборилган бўлса:

- дозани одатдаги вақтда қабул қилгандан кейин 12 соатдан кам вақт ўтган бўлса: бемор ўтказиб юборилган дозани қабул қилиши ва сўнгра одатдаги тартибда кейинги дозани қабул қилиши керак;
- дозани одатдаги вақтда қабул қилгандан кейин 12 соатдан кўп вақт ўтган бўлса: бемор фақат кейинги дозани одатдаги тартибда қабул қилиши керак, иккиланган дозани қабул қилмаслиги лозим.

Ножўя таъсири

Клиник тадқиқотлар вақтида кузатилган нохуш самаралар:

Клопидогрелнинг хавфсизлиги 42000 дан кўпроқ беморларда, шу жумладан бир йилдан ортиқ вақт даволанган 9000 дан ортиқ беморларда ўрганилган.

Куйида тўртта катта клиник тадқиқотлар: CAPRIE, CURE, CLARITY ва COMMIT тадқиқотларида кузатилган клиник муҳим нохуш самаралари келтирилган. CAPRIE синовида Клопидогрелни суткада 75 мг дозадаги ўзлаштирилиши, ацетилсалицил кислотасининг суткада 325 мг дозадаги ўзлаштирилишига мувофиқ келган. Клопидогрелни умумий ўзлаштираолиниши, беморнинг ёши, жинси ва ирқий мансублигидан қатъий назар, ацетилсалицил кислотасининг ўзлаштирилишига ўхшаш бўлган.

Қон кетишлари

• CAPRIE клиник тадқиқотида

Клопидогрел ёки ацетилсалицил кислотасини қабул қилган беморларда барча қон кетишларининг умумий сони 9,3% ни ташкил қилган. Оғир қон кетишларининг сони клопидогрел қўлланганида 1,4% ни, ацетилсалицил кислотаси қўлланганида эса – 1,6% ни ташкил қилган.

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

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

Калла суяги ички қон қуйилишларининг 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 қўллаш, плацебони ацетилсалицил кислотаси билан мажмуада қўллашга нисбатан солиштирганда, ҳаёт учун хавфли бўлган қон кетишларнинг 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 юқори бўлган: ҳаёт учун хавфсиз бўлган, асосан меъда-ичак йўлларида ва инъекция жойларидан 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 қуйилишларининг тез-тезлиги иккала гуруҳда 0,1% ни ташкил қилган.

Клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси мажмуасини қўллашда катта қон кетишларининг тез-тезлиги охиригисининг дозасига боғлиқ бўлган (<100 мг – 2,6%, 100-200 мг – 3,5%, <200 мг – 4,9%), шунингдек 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 (хаёт 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 пунтлашдан камидан 5 кун олдин препарат қабул қилишни тўхтатган беморларда ушбу амалиётдан сўнг 7 кун давомида йирик қон кетиши ҳолларини тезлаштири кузатилмаган (4,4% - клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси ва 5,3% биргина ацетилсалицил кислотасини қабул қилганда). Аортокоронар пунтлашдан олдин 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) ни ташкил қилган.

- CLARITY клиник тадқиқотида

Клопидогрел+ацетилсалицил кислотаси гуруҳида (17,4%) плацебо+ацетилсалицил кислотаси гуруҳига (12,9%) нисбатан қон кетишларининг тез-тезлигини умумий ошири кузатилган. Йирик қон кетишлар иккала гуруҳда 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 (<0,45x10⁹/л) клопидогрел қабул қилган 4 беморда (0,04%) ва ацетилсалицил кислотасини қабул қилган 2 беморда (0,02%) кузатилган. Клопидогрел қабул қилган 9599 пациентдан иккитасида 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 (<80x10⁹/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 аҳамиятли бошқа ножўя самаралари

SAPRIE, CURE, CLARITY ва COMMIT клиник тадқиқотларида $\geq 0,1\%$ тез-тезликда кузатилган ножўя самаралари, шунингдек барча жиддий ножўя самаралари ЖССТ ножўя самаралар таснифига мувофиқ қуйида келтирилган. Уларнинг тез-тезлиги қуйидагича 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: меъда ва ўникки бармоқ ичак яраси, гастрит, қусиш, кўнгил айнаши, қабзият, метеоризм.

Гемостаз томонидан бузилишлар

- Тез-тез эмас: қон кетиши вақтини узайтиши.

Қон яратиш тизими томонидан бузилишлар

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

Тери ва унинг ҳосилалари томонидан бузилишлар

- Тез-тез: тошма ва қичишиш.

Постмаркетинг даврда кузатилган нохуш самаралари

Қон кетишлари

Нохуш самаралари ҳақидаги энг кўп хабарлар даволашнинг асосан биринчи ойда кузатилган қон кетишини ривожланиши ҳақидаги хабарлар бўлган. Ўлим билан тугаган, асосан мия ички, меъда-ичак ва ретроперитонеал қон кетишларнинг бир неча ҳоллари қайд қилинган. Тери тўқималарига қон қуйилишларнинг (пурпура) оғир ҳоллари, бўғимлар 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 операция жароҳатдан қон кетиш ҳақида хабарлар бор. Клопидогрел ва ацетилсалицил кислотасини бир вақтда ёки ацетилсалицил кислотасини гепарин билан бир вақтда қабул қилган беморларда оғир қон кетишларининг ҳоллари аниқланган (“Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири” ва “Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Бошқа ножўя самаралари

Клиник тадқиқотлар жараёнида аниқланган ва юқорида санаб ўтилган ножўя самараларига кўшимча спонтан хабарларнинг натижалари бўйича қуйида аъзолар тизими бўйича (MedDRA таснифи бўйича) гуруҳларга бўлинган, қуйида келтирилган ножўя самаралари қайд қилинган. Ҳар бир гуруҳдаги ножўя самаралари учраш тез-тезлигини кўрсатилган ҳолда берилган (“жуда кам” атамаси $<1/10000$ тез-тезликка тўғри келади). Ножўя самараларнинг тез-тезлиги бўйича ҳар бир гуруҳдаги ножўя самаралари, уларнинг оғирлигини камайиши тартибида келтирилган.

Қон яратиш тизими томонидан бузилишлар

- Жуда кам: тромбоцитопеник пурпура ($1/200000$ беморга), оғир тромбоцитопения (тромбоцитлар сони $\leq 30 \times 10^9/л$), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластик анемия (панцитопения), анемия.

Иммун тизими томонидан бузилишлар:

- Жуда кам: анафилактоид реакциялар, зардоб касаллиги

Рухий бузилишлар:

- Жуда кам: онгни чалкашиши, галлюцинациялар

Сезги аъзолари томонидан бузилишлар:

- Жуда кам: таъм сезишни ўзгариши

Томирлар тизими томонидан бузилишлар:

- Жуда кам: васкулит, гипотензия

Нафас аъзолари томонидан бузилишлар:

- Жуда кам: бронхоспазм, интестинал пневмонит

Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар:

– Жуда кам: панкреатит, колит (шу жумладан ярали ёки лимфоцитар колит), стоматит

Гепато-билиар тизими томонидан бузилишлар:

– Жуда кам: ўткир жигар етишмовчилиги, гепатит

Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар:

– Жуда кам: ангионевротик шиш, эпакеми, эритематоз тошма (клопидогрел ёки ацетилсалицил кислотаси билан боғлиқ бўлган)

– Жуда кам: Квинке шиши, буллез тошма (кўпшаклли эритема, Стивенс-Джонсон синдроми, токсик эпидермал некролиз), эритематоз тошма, эпакеми, экзема ва ясси темиртки.

Суяк-мушак тизими томонидан бузилишлар:

– Жуда кам: артралгия, артрит, миалгия

Буйраклар ва сийдик чиқариш тизими томонидан бузилишлар:

– Жуда кам: гломерулонефрит

Умумий бузилишлар:

– Жуда кам: иситма.

Лаборатор кўрсаткичлар:

– Жуда кам: жигар фаолиятининг кўрсаткичларини ўзгариши, қон зардобиди креатинининг концентрациясини ошиши.

Дозани ошириб юборилиши**Симптомлари**

Клопидогрелнинг дозасини ошириб юбориш қон кетиши вақтини узайиши ва қон кетишлар ривожланиши кўринишидаги кейинги асоратларга олиб келиши мумкин.

Даволаш

Қон кетиши пайдо бўлганида мувофиқ даволашни ўтказиш талаб қилинади. Клопидогрелнинг антидоти аниқланмаган. Агарда қон кетишининг узайган вақтини тез тўғрилашнинг зарурати бўлса, тромбоциттар массани қуйишни амалга ошириш тавсия қилинади.

Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири

Варфарин: клопидогрел билан бирга қўллаш тавсия қилинмайди, чунки бундай мажмуа қон кетишлар жадаллигини ошириши мумкин.

Пб/Ша гликопротеинларининг ингибиторлари: Пб/Ша гликопротеинларининг ингибиторлари 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).

Ацетилсалицил кислотаси: ацетилсалицил кислотаси АДФ-томонидан индукцияланган тромбоцитлар агрегациясини ингибирловчи клопидогрелнинг самарасини ўзгартирмайди, лекин клопидогрел ацетилсалицил кислотасининг коллаген-индукцияланган тромбоцитлар агрегациясига таъсирини потенциалдайд. Шундай бўлсада, ацетилсалицил кислотасини 500 мг дан 1 кун давомида суткада 2 марта клопидогрел билан бир вақтда қабул қилиш клопидогрелни қабул қилиш оқибатида чақирилган қон кетиш вақтини жиддий ошишини чақирмаган.

Клопидогрел ва ацетилсалицил кислотаси орасида, қон кетиш хавфини ошишига олиб келувчи фармакодинамик ўзаро таъсир бўлиши мумкин. Шунинг учун, гарчи клиник тадқиқотларда пациентлар бир йилгача клопидогрел ва ацетилсалицил кислотаси билан мажмуавий даволанган бўлсаларда, улар бир вақтда қўлланганида эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

Гепарин: соғлом шахслар иштираётган клиник тадқиқотларнинг маълумотларига кўра клопидогрелни қабул қилишда гепариннинг дозасини ўзгартiriш талаб қилинмаган ва унинг антикоагулянт таъсири ўзгармаган. Гепаринни бир вақтда қўллаш тромбоцитлар агрегациясига клопидогрелнинг ингибирловчи таъсирини ўзгартирмаган. Плавикс ва

гепарин орасида қон кетишини ривожланиш хавфини оширувчи фармакодинамик ўзаро таъсир бўлиши мумкин, шу сабабли ушбу препаратларни бир вақтда қўллаш эҳтиёткорликни талаб қилади.

Тромболитиклар: клопидогрел, фибринспецифик ёки фибрин-специфик бўлмаган тромболитик препаратлар ва гепаринни қўллашнинг хавфсизлиги ўткир миокард инфаркти бўлган беморларда ўрганилган. Клиник аҳамиятга эга бўлган қон кетишларнинг тез-тезлиги тромболитик воситалар ва гепаринни ацетилсалицил кислотаси билан бирга қўллаш ҳолларида кузатилгани билан бир хил бўлган. Тромболитик воситаларни бирга қўллаш бўйича клиник маълумотлар етарли бўлмаганлиги сабабли, уларни бирга қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

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, клопидогрел билан бирга қўллаш тавсия қиланмайди.

Бошқа мажмуавий даволаш

Клопидогрел ўзининг фаол метаболитигача қисман СYP2C19 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. Препаратни СYP2C19 изоферментининг кучли ёки ўртача ингибиторлари (масалан, омепразол) билан бир вақтда қўллаш тавсия қилинмайди. Агарда пациентга клопидогрел билан бир вақтда протон насосининг ингибиторларини буюришнинг зарурати бўлса, пантопразол каби СYP2C19 фаоллигига аҳамиятсиз таъсир қилувчи препаратни буюриш керак. Клопидогрел ва бир вақтда қўлланидиган 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 таъсири кузатилмаган;
- фенобарбитал, циметидин ва эстрогенларни бир вақтда қўллаш клопидогрелнинг фармакодинамикасига аҳамиятли таъсир кўрсатмаган;
- дигоксин ва теofilлинни клопидогрел билан бирга қўллашда уларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари ўзгармаган;
- антацид воситалар клопидогрелнинг сўрилишини камайтирмаган;
- одам жигарининг микросомаларини тадқиқотида олинган маълумотлар, клопидогрелнинг карбоксил метаболити P450 цитохром оиласининг 2C9 изоферментининг фаоллигини ингибирлаши мумкинлиги, бу P450 цитохром оиласининг 2C9 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;
- 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 ва GРIb/IIIa гликопротеин рецепторларининг блокаторлари: клиник тадқиқотларда клиник аҳамиятга эга бўлган ноҳуш ўзаро таъсирлар аниқланмаган.

Махсус кўрсатмалар

Клопидогрел билан даволашда, айниқса даволашнинг биринчи ҳафтаси давомида ва/ёки инвазив кардиологик муолажалар/жарроҳлик аралашувларидан кейин, қон кетишларининг, шу жумладан, яширин қон кетишларининг белгиларини истисно қилиш мақсадида, пациентларни синчиклаб кузатиш керак.

Қон кетиши ва гематологик нохуш 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 фаоллигининг кўрсаткичларини дарҳол текшириш ва бошқа зарур текширишларни амалга ошириш керак.

Бошқа антиромбоцитар препаратлар каби Клопидогрелни ҳам жароҳат, жарроҳлик аралашувлари ёки бошқа патологик ҳоллар туфайли қон кетишни юқори хавфи бўлган беморларда, шунингдек ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (шу жумладан ЦОГ-2 ингибиторлари), гепарин, Пв/Ша гликопротеин ингибиторлари ва тромболитик воситалар қабул қилаётган беморларда эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

Клопидогрелни варфарин билан бирга қўллаш қон кетишларнинг жадаллигини кучайтириши мумкин (“Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири” бўлимига қаранг), шунинг учун алоҳида кам учрайдиган клиник вазиятлардан (чап қоринчада флотацияланувчи тромб мавжудлиги, хилпилловчи аритмияси бўлган пациентларда стентлаш каби ҳолатлардан) ташқари, Плавикс ва варфаринни бирга қўллаш тавсия қилинмайди.

Агарда беморга операция режалаштирилган бўлса, унда антиромботик самара зарур бўлмаганида, клопидогрелни операциядан 7 кун олдин бекор қилиш керак.

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

Беморлар, клопидогрелни (унинг бир ўзини ёки ацетилсалицил кислотаси билан мажмуада) қабул қилганларида қон кетишни тўхтатиш учун одатдагидан кўпроқ вақт талаб қилиниши мумкинлиги ва шунингдек уларда одатдаги бўлмаган (жойлашиши ва давомийлиги бўйича) қон кетишлари пайдо бўлган ҳолларда ўзларининг даволовчи шифокорларига хабар беришлари кераклиги тўғрисида огоҳлантирилган бўлишлари керак. Ҳар қандай операциядан олдин ва ҳар қандай янги дори препаратини қабул қилишдан олдин беморлар шифокорга (шу жумладан стоматологга) клопидогрел препарати билан даволанишлари ҳақида хабар беришлари керак.

Клопидогрелни қўллашдан сўнг неврологик бузилишлар, буйрак фаолиятини бузилиши ва иситма билан кечувчи тромбоцитопения ва микроангиопатик гемолитик камқонлик билан характерланувчи тромбоцитопеник тромбогемолитик пурпура (ТТП) ривожланиши ҳоллари жуда кам аниқланган. ТТП ҳаётга потенциал хавф солувчи, дарҳол даволашни, шу жумладан плазмаферезни талаб қилувчи ҳолат ҳисобланади.

Даволаш даврида жигарнинг функционал фаоллигини назорат қилиш лозим. Жигарни оғир шикастланишларида геморрагик диатезни ривожланиш хавфини унутмаслик лозим.

Муддати 7 кундан кам бўлган ўткир инсультида клопидогрелни қабул қилиш тавсия қилинмайди (чунки бундай ҳолатда уни қўллаш бўйича маълумотлар йўқ).

СУР2С19 изоферментининг фаолиятини гинетик сусайиши бўлган пациентлар

СУР2С19 изоферментининг ёрдамида метаболизмни сусайиши клопидогрелнинг самарасини камайишига олиб келиши мумкин. СУР2С19 изоферменти ёрдамида сусайган метаболизмни бўлган пациентлар учун оптимал дозалаш тартиби ҳали аниқланмаган.

Плавиксни галактозани кам учрайдиган наслий ўзлаштираолмаслиги, лактаза танқислиги ва глюкоза-галактозани кам суўрилиши синдроми бўлган беморлар қабул қилишлари мумкин эмас (“Таркиби” га қаранг).

Автомобилни бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсири

Плавикс автомобилни бошқариш ёки механизмлар билан ишлаш учун зарур бўлган қобилиятга аҳамиятли таъсир кўрсатмайди.

Чиқарилиш шакли

Плёнка қобик билан қопланган таблеткалар, 75 мг.

7, 10 ёки 14 таблеткадан ПВХ/ПВДХ ва алюмин фольга ёки ПА/Ал/ПВХ ва алюмин фольга блистерда. 1, 2 ёки 3 блистердан қўллаш бўйича йўриқномаси билан бирга картон қутида.

Сақлаш шароити

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.
Болалар олаолмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

3 йил. Ўрамида кўрсатилган яроқлилиқ муддати тугаганидан кейин ишлатилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Қайд қилиш гувоҳномасининг эгаси

Санофи Клир ЭсЭнСи, Франция
Sanofi Clir SNC, France
54, Rue La Boetie, F-75008 Paris, France

Ишлаб чиқарувчи:

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.
Sanofi Winthrop Industria, France
1, rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, F-33565 Carbon Blanc Cedex, France

Ўзбекистон Республикаси ҳудудидаги дори воситасининг сифатига тегишли шикоятлар (таклифлар)ни қабул қилувчи ташкилотнинг манзили ва номи:
«Санофи-Авентис Груп» компаниясининг Ўзбекистон Республикасидаги ваколатхонаси
Ўзбекистон, 100015, Тошкент ш., Ойбек кўч., 24
Тел.: (998 71) 281 46 28/29; Факс.: (998 71) 281 44 81
www.sanofi.uz