

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri

_____E.M.Ağayev

“05”_May_____ 2014-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

PLAVİKS® örtüklü tabletlər
PLAVIX®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Clopidogrel

Tərkibi

Təsiredici maddə: hər bir örtüklü tabletin tərkibində 97,875 mq klopidogrel hidrosulfat
(75 mq əsasa ekvivalent) vardır.

Köməkçi maddələr: manitol, makroqol 6000, mikrokristallik sellüloza,
hidrogenləşdirilmiş gənəgərçək yağı, zəif əvəzlənmiş
hidroksipropilsellüloza, 32R14834 Opadry tipli örtük suspenziyası
üçün toz (hipromelloza (E 464), laktoza, triasetin (E 1518), titan
dioksid (E 171), qırmızı dəmir oksid (E 172)), Karnaub mumu.

Təsviri

Çəhrayı, dairəvi, bir qədər qabarıq örtüklü, bir tərəfində “75”, digər tərəfində isə “1171”
həkk edilmiş tabletlər.

Farmakoterapevtik qrupu

Heparin istisna olmaqla, trombositlərin aqreqasiyasının inhibitorları.

ATC kodu: B01AC04.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamika

Klopidogrel adenosindifosfatın (ADF) öz reseptorları ilə trombositdə birləşməsinə və GPIIb/IIIa kompleksinin ADF-in təsiri altında sonrakı aktivləşməsinə selektiv şəkildə mane olur və bu yolla trombositlərin aqreqasiyasının qarşısını alır. Trombositlərin inhibisiyası üçün klopidogrelin biotransformasiyası zəruridir. Klopidogrel, həmçinin azad olmuş adenosindifosfat tərəfindən trombositlərin aktivliyinin artmasının blokadası yolu ilə digər trombosit aqonistlərinin səbəb olduğu aqreqasiyasının qarşısını alır. Klopidogrel trombositdə ADF reseptorunun bərpa edilməyən dəyişikliyə uğraması vasitəsilə təsir edir. Nəticədə, onunla qarşılıqlı əlaqəyə girən trombositlər mövcud olduqları müddətdə zədələnmiş olur və trombositlərin normal funksiyası trombositlərin yenilənməsinə uyğun gələn sürətlə bərpa olunur.

Gündəlik qəbul edilən 75 mq təkrar doza tətbiq edildiyi ilk gündən ADF-in səbəb olduğu trombositlərin aqreqasiyasının nəzərəcarpacaq dərəcədə tormozlanmasına gətirib çıxarır.

Tormozlayıcı effekt progressiv şəkildə güclənmiş və 3-7 gündən sonra tarazlıq vəziyyəti yaranmışdır. Bu zaman gündəlik 75 mq dozanın təsiri altında əldə edilmiş tormozlanmanın orta səviyyəsi 40-60% arasında olmuşdur. Orta hesabla müalicə dayandırıldıqdan 5 gün sonra trombositlərin aqreqasiyasının və qanaxma müddətinin ilkin səviyyələri tədricən bərpa olunmuşdur.

Klopidoqrelin istifadəsinin təhlükəsizliyi və effektivliyi ümumilikdə 80000 nəfərdən çox xəstəni əhatə etmiş, ikiqat gözübağlı təhlil metodu ilə aparılmış dörd araşdırmada qiymətləndirilmişdir: CAPRIE – klopidoqrelin asetilsalisil turşusu ilə müqayisəsi və CURE, CLARITY və COMMIT – klopidoqrelin plasebo ilə müqayisəsi, hər iki halda preparat asetilsalisil turşusu (AST) və digər standart terapiya ilə kombinasiyada tətbiq edilmişdir.

Farmakokinetikası

Gündəlik 75 mq dozanın təkrar peroral qəbulundan sonra klopidoqrel sürətlə sorulur. Bununla belə, plazmadakı əsas birləşmənin konsentrasiyası kifayət qədər aşağıdır və preparatın qəbulundan 2 saat sonra ölçü limitinə (0,00025 mq/l) çatmır. Klopidoqrelin sidiklə ifraz olunmuş metabolitlərinə əsasən sorulma ən azı 50% təşkil edir.

Klopidoqrel qaraciyərdə güclü metabolizmə məruz qalır. Onun əsas metaboliti hesab edilən karboksil törəmə qeyri-aktiv olmaqla, plazmada dövr edən birləşmənin təxminən 85%-ini təşkil edir. Məlum metabolitin plazmadakı maksimal konsentrasiyası (75 mq dozanın təkrar peroral qəbulundan sonra təxminən 3mq/l) qəbul edildikdən təqribən bir saat sonra müşahidə edilir.

Klopidoqrel aktiv maddənin sələfi hesab edilir. Onun aktiv metaboliti olan tiol törəməsi klopidoqrelin 2-okso-klopidoqrelə qədər oksidləşməsi və sonrakı hidrolizi nəticəsində yaranır. Oksidləşmə dərəcəsi ilk növbədə P₄₅₀ sitoxrom izofermentləri 2B6 və 3A4 ilə və daha az dərəcədə 1A1, 1A2 və 1C19 ilə tənzimlənir. *In vitro* (süni yolla) ayrılmış aktiv tiol metaboliti sürətlə və bərpa edilməz şəkildə trombositlər reseptorlarla birləşir və bu yolla trombositlərin aqreqasiyasının qarşısını alır. Bu metabolitə plazmada rast gəlinmir.

Əsas metabolitin kinetikası klopidoqrelin 50-150 mq dozalarında xətti asılılıq əlaqəsi (dozadan asılı olaraq plazmada konsentrasiyanın artması) nümayiş etdirir.

Klopidoqrel və əsas dövr edən metabolit *in vitro* (süni yolla) insan plazmasının zülalları ilə geri dönmə birləşmə (müvafiq olaraq 98 və 94%) əməllə gətirir. Bu birləşmə *in vitro* şəraitdə konsentrasiyanın geniş çərçivəsində doymamış şəkildə qalır.

Radioaktiv preparatın (¹⁴C-nişanlanmış klopidoqrel) peroral qəbulundan sonra insanlarda təxminən 120 saat ərzində preparatın 50%-i sidiklə, 46%-i isə nəcislə ifraz olunur. Birdəfəlik, yaxud təkrar qəbuldan sonra dövr edən əsas metabolitin yarım-çıxarılma müddəti 8 saata bərabərdir.

Klopidoqrelin sutkalıq 75 mq dozasının təkrar qəbulu zamanı plazmada dövr edən əsas metabolitin konsentrasiyası sağlam şəxslər və orta dərəcəli böyrək xəstəlikləri (30-60 ml/dəq kreatinin klirensi) olan pasiyentlərlə müqayisədə ağır böyrək xəstəlikləri olan pasiyentlərdə (5-15 ml/dəq kreatinin klirensi) daha aşağı səviyyədə müşahidə edilmişdir. Baxmayaraq ki, ADF-in induksiya etdiyi trombositlərin aqreqasiyasına tormozlayıcı təsir sağlam şəxslərdə müşahidə edilən təsirlə müqayisədə zəif olmuşdur (25%), qanaxma müddəti gündəlik 75 mq klopidoqrel qəbul edən sağlam şəxslərdə olduğu qədər uzanmışdır. Bununla yanaşı, bütün xəstələrdə kliniki dözümlülük qənaətbəxş səviyyədə olmuşdur.

Klopidoqrelin farmakokinetikası və farmakodinamikası həm sağlam, həm də qaraciyər sirrozu (Child-Pugh A və ya B sinfi) olan xəstələrdə birdəfəlik və təkrar dozalarla aparılan eksperimentlər vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Sutkalıq 75 mq dozanın 10 gün ərzində qəbulu təhlükəsiz olmuş və yaxşı qəbul edilmişdir. Klopidoqrelin C_{maks} səviyyəsi sağlam adamlarla müqayisədə sirrozlu xəstələrdə həm birdəfəlik dozalarda, həm də tarazlıq vəziyyətində bir neçə dəfə yüksək olmuşdur. Lakin plazmada dövr edən əsas metabolitin səviyyəsi, habelə klopidoqrelin ADF-in stimullaşdırdığı trombositlərin aqreqasiyasına təsiri

və qanaxmanın davam etmə müddəti hər iki qrup üzrə müqayisə edilə biləcək səviyyədə olmuşdur.

İstifadəsinə göstərişlər

Klopidoqrel aşağıdakı xəstələrdə aterotrombotik pozulmaların profilaktikası üçün təyin olunur:

- Miokard infarktı (bir neçə gündən 35 günə qədər), işemik insult (7 gündən 6 aya qədər) keçirmiş xəstələrdə və ya periferik arterial xəstəlik diaqnozu olan şəxslərdə;
- Kəskin koronar sindromu olan xəstələr:
 - ST segmentinin qalxması olmayan kəskin koronar sindrom (qeyri-sabit stenokardiya və ya Q dışıksız miokard infarktı), eləcə də asetilsalisil turşusu (AST) ilə kombinasiyada koronar arteriyaların dəridən keçməklə stentlənməsi aparılmış xəstələr;
 - Asetilsalisil turşusu (AST) ilə kombinasiyada ST segmentinin qalxması olan miokard infarktli medikamentoz müalicə qəbul edən xəstələr (trombolitik terapiya aparılan xəstələr);
 - Klopidoqrelin istifadəsi yetkin yaşlı xəstələrdə aşağıdakı hallarda aterotrombotik və tromboembolik ağırlaşmaların profilaktikası üçün göstərişdir:

Səyrici aritmiyalar

K vitamini antaqonistləri (KVA) ilə müalicə mümkün olan və ürək-damar ağırlaşmaları riski yüksək olan səyrici aritmiyalı (SA) xəstələrdə; məlum olmuşdur ki, insultun profilaktikası üçün yalnız asetilsalisil turşusunun (AST) və ya AST ilə klopidoqrelin birgə istifadəsinə nisbətən KVA daha böyük kliniki əhəmiyyətə malikdir.

Ürək-damar ağırlaşmalarının inkişafı üçün ən azı bir risk amili olan və KVA ilə müalicə aparılması mümkün olmayan (məsələn, spesifik qanaxma riski oludqda, müalicə həkiminin xəstədə BNN (beynəlxalq normalizə edilmiş nisbət) göstəricisinin dəyişikliyi və ya KVA istifadəsinin qeyri-mümkünlüyü haqda qeydiyyata) səyrici aritmiyalı xəstələrdə insult da daxil olmaqla, aterotrombotik və tromboembolik ağırlaşmaların profilaktikası üçün klopidoqrelin AST ilə müştərək istifadəsi göstərişdir. Göstərilmişdir ki, klopidoqrelin AST ilə bərabər istifadəsi insult, miokard infarktı (MI), MSS (mərkəzi sinir sistemi) ilə əlaqədar olmayan sistem emboliyası və ya damar xəstəliklərindən ölüm hadisələrinin cəmi şəklində göstərilən kombinə edilmiş gözlənilən klinik nəticənin tezliyini, əsasən insultun profilaktikası sayəsində azaldır ("*Farmakodinamika*" bölməsinə bax).

Əks göstərişlər

- Dərman vasitəsinin tərkibindəki təsiredici maddələrə və ya preparatın istənilən komponentinə qarşı yüksək fərdi həssaslıq;
- Qaraciyər funksiyasının kəskin pozulması;
- Kəskin patoloji qanaxma, məsələn mədə xorası, yaxud onikibarmaq bağırsağ xorası və ya kəllədaxili qanaxma olduğu zaman.

İstifadə qaydası və dozası

- *Yetkin və ahıl yaşlı xəstələrdə:*

Klopidoqreli yemək qəbulundan asılı olmayaraq sutka ərzində bir dəfə qəbul etmək lazımdır.

Kəskin koronar sindromlu xəstələrdə:

- ST segmentinin qalxması olmayan kəskin koronar sindrom (qeyri-sabit stenokardiya və ya Q dışıksız miokard infarktı): klopidoqrel ilə müalicəyə 300 mq birdəfəlik yükləmə dozası ilə başlamaq lazımdır, daha sonra sutkada 1 dəfə 75 mq doza ilə (sutka ərzində

75-325 mq dozada asetilsalisil turşusu ilə birlikdə) davam etdirmək lazımdır. Asetilsalisil turşusunun daha yüksək dozaları yüksək qanaxma riski ilə əlaqəli olduğu üçün AST-nin dozasını 100 mq-dan artıq etmək məsləhət görülmür. Müalicənin optimal davamiyyəti formal olaraq müəyyən edilməmişdir. Klinik tədqiqatların nəticələri bu sxemin 12 aya qədər müddətdə tətbiqini təsdiq edir, bunun maksimal faydası isə 3 aydan sonra müşahidə edilir (bax "*Farmakodinamikası*").

- ST seqmentinin qalxması olan kəskin miokard infarktı: müalicənin başlanğıcında yükləmə dozası təyin olunmaqla klopidogrel sutkada bir dəfə 75 mq dozada, asetilsalisil turşusunun digər trombolitiklər və ya onlarsız kombinasiyasında tətbiq oluna bilər. 75 yaşdan yuxarı xəstələrdə klopidogrel ilə müalicəni yükləmə dozası ilə başlamaq tövsiyə edilmir. Kombinə edilmiş terapiyanı simptomların meydana gəlməsindən dərhal sonra başlayırlar və ən azı dörd həftə ərzində davam etdirirlər. Dörd həftə bitdikdən sonra klopidogrelin asetilsalisil turşusu ilə kombinasiyasının faydası bu kontekstdə araşdırılmamışdır (bax "*Farmakodinamika*").

- *Uşaqlar və yeniyetmələr:*

Uşaq və yeniyetmələrin klopidogreləndən istifadəsinin təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən edilməmişdir.

- *Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələr:*

Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrin müalicəsi üzrə təcrübə azdır (bax "*İstifadəsi üzrə xüsusi xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri*").

- *Qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələr:*

Qanaxmalı diatez ehtimalı olan, qaraciyər funksiyası orta ağır dərəcədə pozulmuş xəstələrin müalicəsi üzrə təcrübə azdır (bax "*İstifadəsi üzrə xüsusi xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri*").

İstifadəsi üzrə xüsusi xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri

Müalicə zamanı klinik simptomların meydana çıxması halında, qanaxma riski və hematoloji əks göstərişlər zamanı dərhal qan analizinin aparılması vacibdir (bax "*Əks göstərişlər*"). Digər antitrombotik preparatlar kimi klopidogreləndən travma, cərrahi müdaxilə və ya digər patoloji vəziyyətlər nəticəsində yaranmış yüksək qanaxma riskinə malik xəstələrdə, habelə klopidogrelin asetilsalisil turşusu, qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlar, eləcə də siklooksigenaza-2 (SOG-2) inhibitorları, heparin və ya IIb/IIIa qlipoprotein inhibitorları ilə kombinasiyası halında ehtiyatla istifadə edilməlidir. Xüsusilə də müalicənin ilk həftələrində və/ və ya invaziv ürək prosedurlarından, yaxud cərrahi müdaxilədən sonra qanaxma, eləcə də gizli qanaxma əlamətlərinin aşkar edilməsi üçün xəstələri mütləq diqqətlə yoxlamaq lazımdır. Klopidogrelin varfarinlə birgə istifadəsi məsləhət görülmür, çünki bu cür kombinasiya qanaxmanın intensivliyini gücləndirə bilər (bax "*Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri*").

Cərrahi müdaxilələr zamanı antiaqreqant təsir arzuolunmaz olduqda, klopidogrel ilə aparılan müalicə kursunu əməliyyat başlanmadan 7 gün əvvəl bitirmək lazımdır. Xəstələrə cərrahi müdaxilə və ya yeni dərman vasitəsi təyin edilərsə, xəstələr müalicə həkimini və stomatoloqu klopidogrel qəbul etmələri barədə məlumatlandırmalıdır. Klopidogrel qanaxma müddətini uzadır və bu səbəbdən qanaxma riski olan xəstələrdə (xüsusilə də mədə-bağırsaq və gözdaxili qanaxmalarda) ehtiyatla tətbiq edilməlidir. Xəstələrə xəbərdarlıq edilməlidir ki, klopidogrel fonunda (tək, yaxud asetilsalisil turşusu ilə birgə tətbiqi) baş verən qanaxma uzun müddət davam etdiyindən onlar həkimə hər bir qeyri-adi qanaxma (qanaxmanın yeri və/ və ya davamiyyəti baxımından) halı barədə məlumat verməlidirlər.

Çox nadir hallarda klopidogrelin istifadəsindən sonra trombotik trombositopenik purpur (TTP) halları müşahidə edilmişdir. Bu hallar nevroloji pozulmalar, böyrəklərin disfunksiyası və ya hipertermiya ilə müşayiət olunan trombositopeniya və mikroangiopatik hemolitik anemiya ilə xarakterizə edilir. TTP vəziyyəti plazmaferez də daxil olmaqla təcili müdaxilə tələb edir.

Kifayət qədər məlumat olmadığını nəzərə alaraq, kəskin işemik insult zamanı (7 gündən az müddətdə) klopidogrel təyini tövsiyə edilmir.

Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə klopidogrelin tətbiqi üzrə terapevtik təcrübə məhduddur. Buna görə də bu cür xəstələrə preparatı ehtiyatla təyin etmək lazımdır (bax: *“İstifadə qaydası və dozası”*).

Klopidogrel qaraciyər funksiyası orta dərəcədə pozulmuş xəstələrə təyin edərkən ehtiyatlı olmaq lazımdır, belə ki, bu xəstələrdə qanaxmalı diatezin yaranması mümkündür. Belə xəstələrdə preparatın tətbiqi üzrə təcrübə məhduddur (bax: *“İstifadə qaydası və dozası”*).

Preparatdan qalaktozaya qarşı nadir rast gələn irsi dözümlülüyü, Lap laktaza çatışmazlığı və ya qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası sindromu olan xəstələr istifadə etməməlidirlər.

Preparatın tərkibində hidrogenləşdirilmiş gənəgərçək yağı vardır və bu, mədə pozğunluğu və ishal hallarına səbəb ola bilər.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik

Preparatın hamiləliyə təsiri ilə əlaqədar klinik məlumatların olmamasını nəzərə alaraq klopidogrel hamiləlik dövründə qəbul etmək məsləhət görülmür.

Heyvanlar üzərində aparılmış reproduksiya üzrə tədqiqatlar hamiləliyə, embrionun/dölün inkişafına, doğuş aktına və hamiləlikdən sonrakı inkişafa mənfi təsir aşkar etməmişdir (bax *“Təhlükəsizlik üzrə klinik tədqiqatlara qədərki nəticələr”*).

Laktasiya dövrü

İnsanlarda dərman vasitəsinin ana südünə keçməsi məlum deyildir. Heyvanlar üzərində aparılmış tədqiqatlar göstərmişdir ki, klopidogrel südə keçir. Ehtiyat tədbiri kimi Plavikslə müalicə aparılarkən ana südü ilə qidalandırma dayandırılmalıdır.

Əks göstərişlər

Qanaxma həm klinik tədqiqatlar zamanı, həm də qeydiyyatda alınmadan sonrakı dövrdə ən tez-tez rast gələn reaksiya hesab edilir və bu əlavə təsir əsasən müalicənin birinci ayı ərzində qeydə alınır. Klinik tədqiqatlar və ya qeydiyyatsızdan sonrakı dövr ərzində qeydə alınmış əlavə təsirlər aşağıda təqdim edilir. Onların tezliyi bu şəkildə müəyyən edilir: intensiv ($\geq 1/100$, $< 1/10$); qeyri-intensiv ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); nadir ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); çox nadir ($< 1/10000$). Hər bir orqanlar sistemində dərman vasitəsinə qarşı arzuolunmaz reaksiyalar onların ağırlıq dərəcəsinin azalması sırası ilə verilmişdir.

Qan və limfa sistemi:

- *qeyri-intensiv*: trombositopeniya, leykopeniya, asidositoz;
- *nadir*: neytropeniya, eyni zamanda ağır neytropeniya;
- *çox nadir*: trombositopenik trombohemolitik purpur (TTP) (bax *“İstifadəsi üzrə xüsusi xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri”*), aqranulositoz, qranulositopeniya, aplastik anemiya, pansitopeniya, anemiya, ağır trombositopeniya.

İmmun sistem:

- *çox nadir*: anafilaktoid reaksiyalar, zərdab xəstəliyi.

Psixiatrik pozulmalar:

- *çox nadir*: şüur çəşqınlıqları, hallyusinasiya.

Sinir sistemi:

- *qeyri-intensiv*: kəllədaxili qanaxma (ölümlə nəticələnən hallar barədə məruzə edilmişdir), baş ağrıları, paresteziya, baş gicəllənməsi;
- *çox nadir*: dadbilmə qabiliyyətinin pozulması.

Görmə orqanlarında pozulmalar:

- *qeyri-intensiv*: gözə qan sızmalar (konyuktival, okulyar, retinal).

Eşitmə orqanları və vestibulyar aparatda pozulmalar:

- *nadir*: baş gicəllənməsi.

Qan-damar sistemi:

- *intensiv*: hematoma;
- *çox nadir*: ağır qanaxma, əməliyyat yarasından qanaxma, vaskulit, hipotenziya.

Respirator sistem, döş qəfəsi və mediastinal pozulmalar:

- *intensiv*: burundan qanaxmalar;
- *çox nadir*: qanhayxırma, ağciyər qanaxması, bronxospazm, interstisial pnevmonit.

Mədə-bağırsaq sistemi:

- *intensiv*: mədə-bağırsaq qanaxması, ishal, qarın ağrısı, dispepsiya;
- *qeyri-intensiv*: mədə və onikibarmaq bağırsağının xorası, qastrit, qusma, ürək bulanması, qəbizlik, meteorizm;
- *nadir*: retroperitoneal qanaxma;
- *çox nadir*: ölümlə nəticələnən mədə-bağırsaq və retroperitoneal qanaxma, pankreatit, kolit (xoralı və ya limfositik kolit də daxil olmaqla), stomatit.

Hepato-biliar sistem:

- *çox nadir*: kəskin qaraciyər çatışmazlığı, hepatit, qaraciyərin funksional testlərinin patoloji göstəriciləri.

Dəri və dərialtı toxuma:

- *intensiv*: qançırılar;
- *qeyri-intensiv*: səpgi, qaşınma, purpur.
- *çox nadir*: angionevrotik ödem, bullyoz səpgi (çoxformalı eritema, Stivens-Conson sindromu, epidermisin toksiki nekrolizi), eritematoz səpgi, övrə, ekzema və yastı dəmrov.

Dayaq-hərəkət sistemi, birləşdirici toxuma və sümük:

- *çox nadir*: artralgiya, artrit, mialgiya.

Böyrək və sidik sistemi:

- *qeyri-intensiv*: hematuriya;
- *çox nadir*: qlomerulonefrit, qanda kreatinin səviyyəsinin yüksəlməsi.

Ümumi vəziyyət və inyeksiya yerinin vəziyyəti:

- *intensiv*: inyeksiya yerində qanaxma;
- *çox nadir*: yüksək temperatur.

Laborator müayinələr:

- *qeyri-intensiv*: qanaxma müddətinin uzanması və neytrofil sayının azalması, trombosit sayının azalması;

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Oral antikoqulyantlar: klopidogrelin oral antikoqulyantlarla paralel qəbulu tövsiyə edilmir, belə ki, bu qanaxmanı gücləndirə bilər (bax “*İstifadəsi üzrə xüsusi xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri*”).

IIB/IIIA qlikoprotein inhibitorları: Klopidogreldən travma, cərrahi müdaxilə və digər patoloji vəziyyətlərlə əlaqədar IIB/IIIA qlikoprotein inhibitorları qəbul edən yüksək qanaxma riskinə meyilli xəstələr ehtiyatla istifadə etməlidirlər. (bax “*İstifadəsi üzrə xüsusi xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri*”).

Asetilsalisil turşusu: asetilsalisil turşusu klopidogrelin trombositlərin ADF-in stimullaşdırdığı aqreqasiyasına tormozlayıcı təsirini dəyişdirmir, lakin klopidogrel asetilsalisil turşusunun kollagenin stimullaşdırdığı trombositlərin aqreqasiyasına olan təsirini

gücləndirir. Bununla yanaşı, asetilsalisil turşusunun 500 mq dozasının sutkada iki dəfə təyini klopidogrel qəbul edilməsinə görə uzamış qanaxma müddətini əhəmiyyətli dərəcədə artırmamışdır. Klopidogrel və asetilsalisil turşusu arasında qarşılıqlı farmakodinamik təsir mümkündür və bu qanaxma təhlükəsinin artmasına səbəb ola bilər. Buna görə də bu iki preparatın birgə qəbuluna diqqətlə yanaşmaq lazımdır (bax “*İstifadəsi üzrə xüsusi xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri*”). Bununla yanaşı, klopidogrel və asetilsalisil turşusunun bir ilə qədər müddətdə birgə qəbulunun təhlükəsiz olmasına dair nəticələr vardır (bax *Farmakokinetika*).

Heparin: Sağlam şəxslər üzərində aparılmış klinik tədqiqatların nəticələrinə əsasən klopidogrelədən istifadə heparinin dozasının dəyişdirilməsini tələb etmir və heparinin qan laxtalanmasına təsirini dəyişdirmir. Heparinin sinxron qəbulu klopidogrelin trombositlərin aqreqasiyasına tormozlayıcı təsirini dəyişdirməmişdir. Klopidogrel və heparin arasında qarşılıqlı farmakodinamik təsir mümkündür və bu qanaxma təhlükəsini artırır. Buna görə də bu preparatların eyni zamanda qəbulu xüsusi ehtiyat tələb edir (bax “*İstifadəsi üzrə xüsusi xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri*”).

Trombolitiklər: Klopidogrel, spesifik fibrin və qeyri-fibrin trombolitikləri və heparinin birgə istifadəsinin təhlükəsizliyi üzrə tədqiqat bir qədər əvvəl miokard infarktı keçirmiş xəstələr üzərində aparılmışdır. Klinik cəhətdən əhəmiyyətli olan qanaxma tezliyi trombolitiklər və heparinin AST ilə birgə istifadəsi zamanı müşahidə edilən nəticələrlə eyni olmuşdur (bax “*Əks göstərişlər*”).

Qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatlar (QSİƏP): Sağlam könüllülər üzərində aparılmış klinik tədqiqatlar zamanı klopidogrelin naproksenlə birgə istifadəsi gizli mədə-bağırsağ qanaxmalarını artırmışdır. Buna baxmayaraq, preparatın digər qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlarla qarşılıqlı təsiri üzrə tədqiqatların aparılmaması səbəbindən, hal-hazırda bu preparatların istifadəsi zamanı mədə-bağırsağ qanaxmaları riskinin yüksək olub-olmadığı məlum deyildir. Buna görə də, qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatların, habelə SOG-2 inhibitorlarının klopidogrel ilə birgə təyin olunması xüsusi ehtiyatlılıq tələb edir (bax “*İstifadəsi üzrə xüsusi xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri*”).

Kombinə olunmuş terapiyanın digər formaları: Potensial farmakodinamik və farmakokinetik qarşılıqlı təsirlərin öyrənilməsi üçün klopidogrel və digər preparatlar üzərində bir sıra klinik tədqiqatlar aparılmışdır. Klopidogrelin atenolol və nifedipin, yaxud hər iki preparatla birgə istifadəsi zamanı klinik cəhətdən nəzərəcarpacaq qarşılıqlı farmakodinamik təsir müşahidə edilməmişdir. Bundan başqa fenobarbital, sitemidin və ya estrogenlərlə eyni vaxtda istifadə zamanı klopidogrelin farmakodinamik aktivliyi praktiki olaraq dəyişilməz qalmışdır.

Diqoksin və ya teofillinin farmakokinetik xüsusiyyətləri klopidogrel ilə birgə istifadə zamanı dəyişməz olaraq qalır. Antasid vasitələr klopidogrelin absorpsiyası üzrə göstəriciləri dəyişməmişdir.

İnsan qaraciyərinin mikrosomları üzərində tədqiqat aparılarkən əldə edilən nəticələr sübut edir ki, klopidogrelin karboksil metaboliti P₄₅₀ 2C9 sitoxromunun aktivliyini tormozlaya bilər. Bunun nəticəsində plazmada bəzi dərman vasitələrinin səviyyəsi, məsələn, fenitoin və tolbutamid, yaxud metabolizmi bu enzimin köməkliyi ilə həyata keçən QSİƏP-lər, arta bilər, çünki onların metabolizmi CYP 2C9 vasitəsilə aparılır. CAPRIE tədqiqatının nəticələri göstərir ki, fenitoin və tolbutamid klopidogrellə birgə təhlükəsiz şəkildə qəbul edilə bilər.

Dərman vasitələrinin uyğunsuzluğu barədə yuxarıda verilmiş spesifik məlumatlar istisna olmaqla, klopidogrelin və adətən aterotromboz diaqnozlu xəstələr üçün istifadə edilən bəzi dərman vasitələrinin qarşılıqlı təsiri üzrə tədqiqatlar aparılmamışdır. Lakin klopidogrelin klinik tədqiqatlarında iştirak edən xəstələr eyni zamanda müxtəlif preparatlar qəbul etmişlər ki, bunlara sidikqovucular, beta-reseptorların blokatorları, AÇF inhibitorları, kalsium kanalları antaqonistləri, qanda xolesterin səviyyəsini azaldan preparatlar, koronar vazodilyatorlar, antidiabetik preparatlar (insulin daxil olmaqla), anti-epileptik vasitələr,

hormonəvəzləyici terapiya və GPIIb/IIIa antaqonistləri daxildir və bu zaman kilinik cəhətdən əhəmiyyətli əlavə təsirlər müşahidə edilməmişdir.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Klopidogrel nəqliyyat vasitələrini və ya xüsusi diqqət tələb edən cihazları idarəetmə qabiliyyətinə əhəmiyyətsiz dərəcədə təsir göstərir, yaxud ümumiyyətlə təsir göstərmir.

Doza həddinin aşılması

Klopidogrelin doza həddinin aşılması qanaxma müddətinin uzanması və sonrakı ağırlaşmalar ilə nəticələnə bilər. Qanaxma vəziyyəti aşkarlandıqda müvafiq müalicə aparılmalıdır.

Klopidogrelin farmakoloji aktivliyinin antidotu müəyyən edilməmişdir. Müddəti uzanmış qanaxmanın tez bir zamanda aradan qaldırılması zəruridirsə, klopidogrelin təsiri trombositlərin köçürülməsi ilə dayandırıla bilər.

Buraxılış forması

14 tablet, alüminium blisterdə. 1 və ya 2 blister içlik vərəqə ilə birgə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

30°C-dən yüksək olmayan temperaturda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Sanofi Winthrop Industrie (Sanofi Vintrop İndustri)

İstehsalçının ünvanı

1 rue de la Vierga

Ambares and Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex, France