

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2019 жылғы «13» ақпан
№ N019883 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

Клописан®

Саудалық атауы

Клописан®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Клопидогрел

Дәрілік түрі

Қабықпен қапталған таблеткалар, 75 мг

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - 97,875 мг клопидогрел гидросульфаты (75,000 мг
клопидогрел негізіне баламалы),

қосымша заттар: микрокристалды целлюлоза, маннитол, макрогол 6000,
орын басуы төмен гидроксипропилцеллюлоза, гидрогенделген майсана
майы,

қабық құрамы: Опадрай 32 К 14834, II тип (лактоза, гипромеллоза,
титанның қостотығы (Е 171), триацетин, темірдің (III) қызыл тотығы),
карнауб балауызы.

Сипаттамасы

Дөңгелек пішінді, беті сәл дөңес, бір жағында «75» және екінші жағында
«171» таңбасы бар қызғылт түсті қабықпен қапталған таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Қан және қан түзу ағзалары. Антикоагулянттар. Тромбоциттер
агрегациясының тежегіштері, гепаринді қоспағанда.

Клопидогрел.

АТХ коды В01АС04

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Тәулігіне 75 мг дозада бір рет және қайталап ішу арқылы қабылдаудан кейін клопидогрел тез сіңеді. Өзгермеген клопидогрелдің орташа жоғары шекті плазмалық концентрациялары (75 мг дозада бір рет ішу арқылы қабылдаудан кейін шамамен 2,2-2,5 нг/мл) қабылдаудан кейін шамамен 45 минуттан соң білінді. Несеппен бөлініп шығатын клопидогрел метаболиттеріне қарағанда, сіңуі 50%-дан кем емес.

Таралуы

Клопидогрел және оның қан айналымындағы негізгі (белсенді емес) метаболиті адам плазмасы протеиндерімен кері байланыс (тиісінше, 98% және 94%) түзеді. Байланысуы концентрациялардың кең диапазонында қанықпаған күйде болады.

Биотрансформациясы

Клопидогрел бауырда қарқынды метаболизмге ұшырайды. Клопидогрел негізгі екі жолмен метаболизденеді: бірі эстеразалар арқылы жүріп, карбон қышқылының белсенді емес туындысы түзілетін гидролизге әкеледі (қан ағымында болатын 85% метаболит), басқасы әртүрлі P450 цитохромдарымен жүзеге асады. Алдымен клопидогрел аралық метаболит – 2-оксо-клопидогрелге дейін метаболизденеді. Аралық 2-оксо-клопидогрел метаболитінің кейінгі метаболизмі белсенді метаболит – клопидогрелдің тиол туындысының түзілуіне әкеледі. Белсенді метаболит CYP1A2, CYP2B6 және CYP3A4 қамтылатын бірнеше басқа CYP ферменттері қатысуымен, негізінен, CYP2C19 ферментімен түзіледі. *In vitro* осы метаболизм жолы CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 және CYP2B6 арқылы жүреді. Белсенді тиол метаболиті тромбоциттер рецепторларымен тез және қайтымсыз байланысып, сол арқылы олардың агрегациясын бәсеңдетеді.

Белсенді метаболит C_{max} клопидогрелдің бір реттік 300 мг жүктеме дозасынан соң да, 75 мг демеуші дозасын 4 күн бойы қабылдаудан кейін де 2 есе артады. C_{max} қабылдаудан кейін шамамен 30-60 минуттан соң байқалады.

Шығарылуы

14С таңбаланған клопидогрел қабылдаудан кейін 50% шамасы несеппен және енгізуден соң 120 сағат ішінде 46% шамасы нәжіспен бөлінеді. Бір рет ішуге арналған 75 мг дозадан соң клопидогрелдің жартылай шығарылу кезеңі шамамен 6 сағат құрайды. Қан айналымындағы негізгі (белсенді емес) метаболиттің жартылай шығарылу кезеңі бір рет және қайталап қабылдаудан кейін 8 сағат құрайды.

Фармакогенетикасы

CYP2C19 белсенді метаболиттің де, аралық метаболит – 2-оксо-клопидогрелдің де түзілуіне қатысады. Клопидогрелдің белсенді метаболитінің фармакокинетикасы мен антитромбоцитарлық әсерлері, CYP2C19 генотипіне қарай өзгереді.

CYP2C19*1 аллель функционалдық метаболизмге толық сәйкес келеді, ал CYP2C19*2 және CYP2C19*3 аллельдер функционалдық емес. CYP2C19*2

және CYP2C19*3 аллельдер еуропалық (85%) және азиялық (99%) баяу метаболиттерде функциясы төмендеген аллельдердің көп бөлігіне себеп болады. Метаболизмнің болмауымен немесе төмендеуімен астасатын басқа да аллельдер аз жиілікте кездеседі және оларға CYP2C19*4, *5, *6, *7 және *8 қосылады. Баяу метаболиттер статусындағы пациенттерде, жоғарыда айтылғандай, функциясынан айрылған екі аллель тасымалдау қабілеті бар. Баяу метаболиттерлердің CYP2C19 генотиптерінің жиілігі еуропалықтарда шамамен 2%, африкалық нәсілдерде 4% және қытай тектілерде 14% құрайтыны жарияланған. Пациенттің CYP2C19 генотипін анықтауға арналған тестілер бар.

Ультражылдам, жылдам және орташа метаболиттер арасында белсенді метаболит экспозициясында және тромбоциттер агрегациясының орташа бәсеңдеуінде (ТАБ) елеулі айырмашылықтар байқалмаған. Баяу метаболиттерлерде белсенді метаболит экспозициясы, жылдам метаболиттерлермен салыстырғанда, 63-71% төмен болды, орташа метаболиттерлерде 28% және баяу метаболиттерлерде 72%, ал тромбоциттер агрегациясының (5 мкМ АДФ) бәсеңдеуі, жылдам метаболиттерлермен салыстырғанда, тиісінше, ТАБ 5,9% және 21,4% айырмамен төмендеді.

Ерекше қауымдар

Осы ерекше қауымдарда клопидогрел белсенді метаболитінің фармакокинетикасы белгісіз.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Ауыр бүйрек ауруы (креатинин клиренсі 5-тен 15 мл/мин дейін) бар пациенттерде күніне 75 мг клопидогрелдің қайталама дозаларынан кейін АДФ (аденозиндифосфат) әсерінен тромбоциттер агрегациясының бәсеңдеуі дені сау тұлғалардағыдан төмен (25%) болды, алайда қан кету уақытының ұзаруы тәулігіне 75 мг клопидогрел алған дені сау тұлғаларда байқалуына ұқсас болды. Бұдан бөлек, клиникалық жағымдылығы науқастардың бәрінде жақсы болды.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы ауыр бұзылған науқастарда 10 күн бойы күніне 75 мг клопидогрелдің қайталама дозаларынан соң АДФ әсерінен тромбоциттер агрегациясының бәсеңдеуі дені сау тұлғаларда байқалуына ұқсас болды. Екі топта да қан кету уақытының орташа ұзаруы ұқсас болды.

Нәсілдік тегі

CYP2C19 аллельдерінің басымдығы салдарынан болатын CYP2C19 орташа және нашар метаболиті нәсілге/этникалық тегіне қарай өзгереді. Азиялық қауымдардан алынған шектеулі ғана деректер бар.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Клопидогрел – метаболиттерінің бірі тромбоциттер агрегациясының тежегіші болып табылатын ізашар дәрі. Клопидогрел тромбоциттер агрегациясын бәсеңдететін белсенді метаболит түзу үшін CYP2C19 энзимдері арқылы метаболитке ұшырауы тиіс. Клопидогрел белсенді

метаболиті аденозиндифосфаттың (АДФ) оның тромбоцитарлық P2Y₁₂ рецепторымен байланысуын және әріқарай гликопротеиндік GPIIb/IIIa кешенінің АДФ арқылы белсенділенуін іріктеп тежеп, сол арқылы тромбоциттер агрегациясын кедергілейді. Қайтымсыз байланысу салдарынан әсерге ұшыраған тромбоциттер өз тіршілігінің бүкіл қалған мерзімінде (шамамен 7-10 күн) зақымданады, ал тромбоциттердің қалыпты функциясының қалпына келуі тромбоцитарлық айналымға сәйкес жылдамдықпен жүзеге асады. АДФ-тан ерекшеленетін агонистер туындататын тромбоциттер агрегациясы да босап шығатын АДФ әсер етуімен жүзеге асатын тромбоциттер белсенділенуінің күшеюін бөгеу арқылы бәсеңдейді. Белсенді метаболит кейбіреулері полиморфты болып келетін немесе өзге дәрілік қосылыстармен бәсеңдейтін СУР450 энзимдерінің көмегімен түзілетіндіктен, науқастардың бәрінде бірдей тромбоциттердің бәсеңдеу дәрежесі жеткілікті болмайды.

Фармакодинамикалық әсерлері

Тәулігіне 75 мг қайталама дозалары бірінші күннен-ақ АДФ әсерінен тромбоциттер агрегациясының едәуір бәсеңдеуіне әкелді. Тежеу әсері үдемелі күшейіп, 3-7 күн өткенде тепе-тең күйге жетті. Тепе-тең күй сатысында тәулігіне 75 мг дозада байқалған орташа тежеліс деңгейі 40%-дан 60% дейін құрады. Тромбоциттер агрегациясы және қан кету уақыты, әдетте, емдеуді тоқтатудан кейін 5 күннен соң бастапқы деңгейіне біртіндеп оралды.

Қолданылуы

Атеротромбоз оқиғаларының профилактикасы

- миокард инфарктісінен (бірнеше күннен 35 күннен аз уақытқа дейін), ишемиялық инсульттен (7 күннен 6 айдан аз уақытқа дейін) зардап шегетін ересек науқастар немесе шеткері артериялар ауруы диагностикаланған науқастар
- жедел коронарлық синдромнан зардап шегетін ересек науқастар:
- ST сегментінің көтерілуінсіз жедел коронарлық синдром (тұрақсыз стенокардия немесе Q тішесінсіз миокард инфарктісі), соның ішінде тері арқылы коронарлық араласу барысында стент орнатылған науқастарға ацетилсалицил қышқылымен (АСҚ) біріктірілімде;
- тромболизистік ем жүргізуге жарамды, дәрі-дәрмектік емде жүрген науқастардағы ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісінде АСҚ-мен біріктірілімде;

Жыпылықтағыш аритмия кезіндегі атеротромбоздық және тромбоземболиялық оқиғалар профилактикасы

- тамырлық оқиғалардың ең болмаса бір қауіп факторы болатын жыпылықтағыш аритмиясы бар ересек науқастар, К дәрумені антагонистерінің (КДА) жақпаушылығы бар және қан кету қаупі төмен науқастар, ми инсультін қоса, атеротромбоз және тромбоземболия оқиғаларын болдырмау үшін клопидогрел АСҚ-мен біріктірілімде көрсетілген.

Қолдану тәсілі және дозалары

Ішке қабылдауға арналған. Ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

Ересектер және егде жастағы науқастар

Клопидогрел 75 мг бір реттік тәуліктік дозада қабылдану керек.

Жедел коронарлық синдроммен науқастарда:

- ST сегментінің көтерілуінсіз жедел коронарлық синдром (тұрақсыз стенокардия немесе Q тісшесінсіз миокард инфарктісі): клопидогрелмен емдеу бір реттік 300 мг жүктеме дозасымен басталып, ал артынан тәулігіне бір рет 75 мг дозамен (тәулігіне 75-325 мг дозадағы ацетилсалицил қышқылымен) жалғастырылуы тиіс. Аса жоғары АСК дозалары қан кету қаупінің артуына ұласатындықтан, АСК дозасын 100 мг-ден асырмау ұсынылады. Емдеудің оңтайлы ұзақтығы ресми анықталмаған. Клиникалық зерттеу деректері препаратты 12 айға дейін қолдануға негіз болады, ең жоғары оң әсері 3 ай емделуден соң байқалады.

- ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісі: клопидогрел 300 мг жүктеме дозасынан бастап, АСК және басқа тромболизистік дәрілермен біріктірілімде немесе оларсыз 75 мг бір реттік тәуліктік дозада қабылдану керек. 75 жастан асқан науқастарда клопидогрелмен емдеуді жүктеме дозасыз бастаған дұрыс. Біріктірілген емді симптомдары білінген соң мүмкіндігінше ертерек бастап, кем дегенде, 4 апта бойы жалғастырған жөн. Осы жағдайда клопидогрелді АСК-мен біріктіріп 4 аптадан аса емдеудің оң әсері зерттелмеген («Фармакодинамикасын» қараңыз).

Жыпылықтағыш аритмиясы бар науқастарға клопидогрел 75 мг тең бір реттік тәуліктік дозада тағайындалу керек. АСК (тәулігіне 75-100 мг) қабылдауды бастап, оны клопидогрелмен біріктірілімде қолдануды жалғастырған жөн.

Егер дозаны өткізіп алса:

- әдетте жоспарланған дәрі қабылдау уақытынан соң 12 сағаттан аз өтсе: науқастар дозаны дереу қабылдап, ал одан кейін келесі дозаны әдетте жоспарланған дәрі қабылданатын уақытта қабылдау керек

- 12 сағаттан көп өтсе: науқастар келесі дозаны әдетте жоспарланған дәрі қабылданатын уақытта қабылдау керек, бірақ екі есе дозасын қабылдауға болмайды.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған науқастарды емдеу тәжірибесі шектеулі.

Бауыр функциясының бұзылуы

Геморрагиялық диатезге шалдығуы мүмкін ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр аурулары бар пациенттерді емдеу тәжірибесі шектеулі.

Жағымсыз әсерлері

Қан кету клиникалық зерттеулерде де, постмаркетингтік кезеңде де тіркелген ең жиі реакция болып табылады, ең алдымен, ол жөнінде емнің алғашқы айында хабарланған.

Клиникалық зерттеулерде аталған немесе кездейсоқ хабарламаларда мәлімделген жағымсыз реакциялар төменде тізбеленген.

Жағымсыз әсерлерінің жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ дейін), өте сирек ($< 1/10000$), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкіндігі жоқ)

Жиі

- гематома, қанталаулар
- мұрыннан қан кету
- асқазан-ішектен қан кету, диарея, іштің ауыруы, диспепсия
- пункция жасалған жерден қан кету

Жиі емес

- тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия
- бассүйек ішіне қан құйылу (өліммен аяқталған бірнеше жағдайлар хабарланды, әсіресе, егде жастағы адамдарда), бас ауыру, парестезия, бас айналу
- көзге қан құйылу (конъюнктивалық, окулярлы, ретинальді)
- асқазанның және он екі елі ішектің ойық жарасы, гастрит, құсу, жүрек айну, іш қату, метеоризм
- бөртпе, қышыну, тері астына қан құйылу (пурпура)
- гематурия
- қан кету уақытының ұзаруы, нейтрофилдер санының азаюы, тромбоциттер санының азаюы

Сирек

- нейтропения, соның ішінде ауыр түрі
- вертиго (вестибулярлы бас айналу)
- ретроперитонеальді қан кету
- гинекомастия

Өте сирек

- тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП), апластикалық анемия, панцитопения, агранулоцитоз, ауыр тромбоцитопения, жүре пайда болған А гемофилиясы, гранулоцитопения, анемия
- сарысу құю ауруы, анафилактоидтық реакциялар
- елестеулер, сананың шатасуы
- дәм сезудің бұзылуы
- ауыр қан кету, операциялық жарадан қан кету, васкулит, гипотензия
- респираторлық жолдан қан кету (қан түкіру, өкпеден қан кету), бронх түйілуі, интерстициальді пневмонит, эозинофильді пневмония
- өліммен аяқталатын асқазан-ішектік және ретроперитонеальді қан кету, панкреатит, колит (соның ішінде ойық жаралы немесе лимфоцитарлық), стоматит
- жедел бауыр жеткіліксіздігі, гепатит, бауырдың функционалдық сынамаларының патологиялық көрсеткіштері
- буллезді дерматит (уытты эпидермалық некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, көп пішінді эритема, жедел жайылған экзантемозды пустулез),

ангионевроздық ісіну, дәрі қабылдаудан болатын жоғары сезімталдық синдромы, эозинофилиямен және жүйелі көріністермен (DRESS-синдром) қатар жүретін терідегі дәрілік бөртпе, эритематозды немесе эксфолиативті бөртпе, есекжем, экзема және жалпақ теміреткі

- қаңқа-бұлшықеттен қан кету (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия
- гломерулонефрит, қанда креатинин деңгейінің жоғарылауы
- қызба

Жиілігі белгісіз

- айқаспалы реактивтілік нәтижесінде дамыған тиклопидин және прасугрел сияқты тиенопиринді препараттарға жоғары сезімталдық.

Жағымсыз реакцияларға күдіктер туралы баяндау

Күдік тудырған жағымсыз реакцияларды баяндау препаратты тіркеуден кейін де маңызды болып табылады. Бұл дәрілік заттың «пайда/қауіп» арақатынасына тұрақты мониторинг өткізуге мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау қызметкерлерінің ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы кез келген күдік тудыратын жағымсыз реакциялар жөнінде хабарлауын өтіну қажет.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне жоғары сезімталдық
- бауыр функциясының ауыр бұзылуы
- пептидтік ойық жарадан қан кету немесе бассүйек ішіне қан құйылу сияқты жедел патологиялық қан кету

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Қан кету қаупін арттыратын дәрілік заттар: зор аддитивті әсер салдарынан қан кету туындайтын жоғары қауіп бар. Қан кету қаупін арттыратын дәрілік заттармен бір мезгілде қабылдау сақтықпен атқарылуы тиіс.

Ішуге арналған антикоагулянттар: клопидогрелді ішуге арналған антикоагулянттармен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды, өйткені аталған біріктірілім қан кетуді күшейтуі мүмкін («Айрықша нұсқауларын» қараңыз). Тәулігіне 75 мг клопидогрел қабылдау варфаринмен ұзақ уақыт ем қабылдаған науқастарда S-варфарин фармакокинетикасын немесе халықаралық қалыптасқан қатынасты (ХҚҚ) өзгертпегеніне қарамастан, клопидогрелді варфаринмен бір мезгілде қолдану, екі препараттың да гемостазға көрсететін өзіндік әсерлеріне орай, қан кету қаупін арттырады.

ІІв/ІІа гликопротеин тежегіштері: ІІв/ІІа гликопротеин тежегіштерін бір мезгілде алатын науқастарда клопидогрел сақтықпен қолданылу керек («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

Ацетилсалицил қышқылы (АСҚ): АСҚ клопидогрел себеп болатын АДФ индукциялаған тромбоциттер агрегациясының бәсеңдеуін өзгертпейді, алайда клопидогрел коллагенмен индукцияланған тромбоциттер агрегациясына АСҚ әсерін күшейтеді. Дегенмен де, тәулік бойы күніне екі рет бір мезгілде 500 мг АСҚ қабылдау клопидогрел қабылдаудан болатын

қан кету уақытының елеулі ұзаруын туындатпаған. Клопидогрел мен ацетилсалицил қышқылының арасында жоғары қан кету қаупіне әкелетін фармакодинамикалық өзара әрекеттесу болуы мүмкін. Соған сәйкес, осы препараттарды бір мезгілде абайлап қолдану керек («Айрықша нұсқауларын» қараңыз). Дегенмен, клопидогрел мен АСҚ тура бір жылға дейін бірге тағайындалды («Фармакодинамикасын» қараңыз).

Гепарин: дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулерде клопидогрел дозасын өзгерту қажеттілігін немесе гепариннің коагуляцияға әсер ету өзгерісін туындатпаған.

Гепаринді бір мезгілде қолдану клопидогрел әсерінен болатын тромбоциттер агрегациясының бәсеңдеуіне ықпал етпеген. Клопидогрел мен гепарин арасында жоғары қан кету қаупіне әкелетін фармакодинамикалық өзара әрекеттесу болуы мүмкін. Демек, осы препараттарды бір мезгілде қолдану сақтықпен атқарылуы тиіс («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

Тромболизистік дәрілер: клопидогрелді фибринспецификалық және фибринспецификалық емес тромболизистік дәрілермен және гепариндермен бірге қолдану қауіпсіздігі жедел миокард инфарктісімен науқастарда зерттелді. Қан кетудің клиникалық мәнді жиілігі тромболизистік дәрілер мен гепаринді АСҚ-мен бірге қолданғанда байқалуына ұқсас болды («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

Қабынуға қарсы стероидты емес дәрілер (ҚҚСД): дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулерде клопидогрел мен напроксенді бірге қолдану асқазан-ішек жолынан жасырын қан кетуді арттырды. Алайда, басқа ҚҚСД-мен өзара әрекеттесулерге қатысты жеткілікті клиникалық зерттеулер болмауына орай, қазіргі уақытта барлық ҚҚСД үшін асқазан-ішектен жоғары қан кету қаупінің тән екені-еместігі анық емес. Демек, ҚҚСД (соның ішінде ЦОГ-2 тежегіштерін) және клопидогрелді бір мезгілде қолдану сақ болуды талап етеді («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

СКҚІТ (серотонинді кері қармайтын іріктелген тежегіштер): СКҚІТ тромбоциттер белсенділенуіне ықпал етіп, қан кету қаупін арттыратындықтан, оларды клопидогрелмен бірге тағайындау сақ болуды талап етеді.

Бір мезгілде жүргізілетін басқа ем: клопидогрел ішінара СYP2C19 көмегімен өз белсенді метаболитіне дейін метаболізденетіндіктен, осы энзим белсенділігін бәсеңдететін дәрілік заттарды қолдану клопидогрел белсенді метаболиті дәрілік концентрацияларының төмендеуіне әкеледі деп күтіледі. Осы өзара әрекеттесудің клиникалық мәні түсініксіз. Алдын ала сақтану мақсатында, күшті немесе орташа СYP2C19 тежегіштерін бір мезгілде қолданудан бас тарту керек («Айрықша нұсқауларын» және «Фармакологиялық қасиеттерін» қараңыз).

СYP2C19 бәсеңдететін дәрілік препараттарға омепразол және эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин және эфавиренз жатады.

Протонды помпа тежегіштері (ППТ): Клопидогрелмен бір мезгілде қабылданған немесе осы екі дәрілік препаратты қабылдаулар арасында 12 сағат аралықты қадағалаумен тәулігіне бір рет 80 мг дозадағы омепразол белсенді метаболит экспозициясын 45% (жүктеме доза) және 40% (демеуші доза) төмендетті. Төмендеу тромбоциттер агрегациясының бәсеңдеуімен 39% (жүктеме доза) және 21% (демеуші доза) байланысты болды. Клопидогрелмен бір мезгілде қабылдаған эзомепразол белсенді метаболит экспозициясының төмендеуіне де әкелуі күтіледі.

Маңызды кардиоваскулярлық оқиғаларда көріністелген осы фармакокинетикалық (ФК)/фармакодинамикалық (ФД) өзара әрекеттесудің клиникалық мәні туралы қарама-қайшы деректер бақыланатын да, клиникалық та зерттеулерде берілген. Алдын ала сақтану шарасы ретінде, клопидогрелмен бір мезгілде омепразол немесе эзомепразол қолдануға болмайды.

Метаболит экспозициясының аз білінетін төмендеуі пантопразол және лансопразол жағдайында байқалды.

Белсенді метаболиттің плазмалық концентрациялары тәулігіне бір рет 80 мг дозадағы пантопразолмен емделу кезінде 20% (жүктеме доза) және 14% (демеуші доза) төмендеді. Бұл тромбоциттер агрегациясының орташа тежелуінің, тиісінше, 15% және 11% төмендеуімен қатар жүрді. Бұл нәтижелер клопидогрелді пантопразолмен бірге қолдануға болатынын білдіреді.

Асқазан қышқылдылығын азайтатын H₂-рецепторлар блокаторлары сияқты басқа да дәрілік заттар немесе антацидтер клопидогрелдің антиромбоцитарлық белсенділігіне кедергі келтіреді деуге дәлелдер жоқ.

Басқа дәрілік препараттар: болуы мүмкін фармакодинамикалық және фармакокинетикалық (ФК) өзара әрекеттесулерін зерттеу мақсатында клопидогрелмен және өзге де бір мезгілде тағайындалатын препараттармен басқа клиникалық зерттеулер қатары жүргізілді. Клопидогрел атенололмен немесе нифедипинмен немесе осы заттардың екеуімен де бірге қолданылғанда клиникалық маңызды фармакодинамикалық өзара әрекеттесулер байқалмаған. Фенобарбитал немесе эстрогенді бір мезгілде қолдану клопидогрелдің фармакодинамикалық белсенділігіне елеулі ықпалын тигізбеген. Дигоксин мен теofilлин фармакокинетикасы клопидогрелді бір мезгілде қолданғанда өзгермеген. Антацидті дәрілер клопидогрелдің сіңірілу дәрежесін өзгертпеген. CAPRIE зерттеуіндегі деректерге сай, CYP2C9 көмегімен метаболизденетін фенитоин мен толбутамидті клопидогрелмен бір мезгілде қауіпсіз қолдануға болады.

Дәрілік заттардың CYP2C8 субстраты: дені сау еріктілерде клопидогрелдің репаглинид әсерін арттыратыны дәлелденді. In vitro зерттеулерінде клопидогрел метаболиті - глюкуронидтің CYP2C8 тежеуі арқасында репаглинид әсерінің артуы орын алатыны дәлелденген. Плазмадағы концентрациясының артуына орай, клопидогрелді және CYP2C8 метаболізімімен алдын ала тазартылған дәрілік заттарды (репаглинид, паклитаксел) бір мезгілде қабылдау абайлап атқарылуы тиіс.

Жоғарыда баяндалған препараттардан тыс, клопидогрелдің әдетте атеротромбозы бар пациенттерге тағайындалатын басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуіне зерттеулер жүргізілмеген. Алайда клиникалық сынақтарға қатысқан, клопидогрелмен қатар өте алуан түрлі препараттарды қабылдаған пациенттерде клиникалық мәнді жағымсыз өзара әрекеттесулер білінбеген. Аталған препараттар қатарына диуретиктер, бета-адреноблокаторлар, ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштері (АӨФ тежегіштері), кальций антагонистері, холестерин деңгейін төмендетуге арналған препараттар, коронарлық вазодилататорлар, диабетке қарсы препараттар (соның ішінде инсулин), эпилепсияға қарсы дәрілер, сондай-ақ GPIIb/IIIa-рецепторлар блокаторлары жатады.

Айрықша нұсқаулар

Қан кетулер және гематологиялық бұзылулар

Емделу кезінде қан кету және гематологиялық жағымсыз реакциялар қаупіне орай, қан кетуді көрсететін клиникалық симптомдар білінгенде бірден жалпы қан талдауын және/немесе басқа да тиісті талдаулар жасаған жөн. Сонымен қатар, басқа да антитромбоцитарлық дәрілер сияқты, клопидогрел жарاقاتпен, хирургиялық немесе басқа да патологиялық жай-күйлермен байланысты күшейген қан кету қаупіне ұшырауы мүмкін науқастарда, сондай-ақ АСК, гепаринмен, IIb/IIIa гликопротеин тежегіштерімен немесе ЦОГ-2 тежегіштерін немесе серотонинді кері қармайтын іріктелген тежегіштерді (СКҚІТ) қамтитын қабынуға қарсы стероидты емес дәрілермен (КҚСД) немесе пентоксифиллин сияқты қан кету қаупіне қатысы бар басқа дәрілік препараттармен емделіп жүрген науқастарда сақтықпен қолдану керек. Науқастарды, әсіресе, емнің алғашқы апталарында және/немесе жүрекке жасалатын инвазиялық емшаралардан немесе хирургиялық араласудан кейін, жасырын қан кетуді қоса, қан кетудің кез келген белгілерінің бар-жоғы тұрғысынан мұқият бақылау қажет. Клопидогрелді ішуге арналған антикоагулянттармен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды, өйткені бұл қан кету қарқынын күшейтуі мүмкін.

Егер науқасқа алдағы уақытта жоспарлы хирургиялық араласу жасалатын болса және антитромбоцитарлық әсер уақытша қажетсіз болса, клопидогрел қабылдауды операциядан 7 күн бұрын тоқтату керек. Жоспарланған кез келген операцияның және кез келген жаңа дәрілік препаратты қабылдаудың алдында науқастар өздерінің клопидогрел қабылдап жүргенін дәрігерлер мен стоматологтарға алдын ала ескертуі тиіс. Клопидогрел қан кету уақытын ұзартады және қан кетуге (әсіресе асқазан-ішектен және көз ішінде) бейімдейтін патологиялық зақымданулары бар науқастарда сақтықпен қолданылуы тиіс.

Науқастарды Клописан® қабылдау кезінде (бір өзін немесе АСК-мен біріктірілімде) қан кетуді тоқтатуға әдеттегіден көбірек уақыт қажет болуы мүмкін екенінен және егер оларда әдеттен тыс (орналасуы немесе

ұзақтығы бойынша) қан кету туындаса, өз емдеуші дәрігеріне мәлімдеуі керектігінен хабардар еткен дұрыс.

Тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП)

Өте сирек Клописан® қолданудан кейін, ал кейде ұзаққа созылмайтын экспозициядан кейін де тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП) жағдайлары болды. Ол неврологиялық өзгерістермен, бүйрек дисфункциясымен немесе қызбамен қатар жүретін тромбоцитопениямен және микроангиопатиялық гемолиздік анемиямен сипатталады. ТТП, плазмаферезді қоса, шұғыл емдеуді талап ететін, өлімге ұшыратуы зор жағдай болып табылады.

Жүре пайда болған гемофилия

Клопидогрел қабылдаудың жүре пайда болатын гемофилияның дамуына әкелуі хабарланды. Қан кетумен немесе онсыз ішінара белсенділенген тромбопластин уақытының (БТУ) оқшау ұзаруы расталғанда жүре пайда болған гемофилияның даму мүмкіндігі қарастырылу керек. Жүре пайда болған гемофилия диагнозы расталған науқастарды емдеу мен олардың жай-күйін қадағалауды мамандар жүргізуі тиіс; клопидогрел қабылдауды да тоқтату керек.

Жедел ишемиялық инсульт

Деректер болмауына орай, Клописан® жедел ишемиялық инсульттен кейінгі алғашқы 7 күнде ұсынылмауы мүмкін.

P450 2C19 цитохромы (CYP2C19)

Фармакогенетикасы: CYP2C19 баяу метаболизаторлары болып табылатын науқастар жағдайында ұсынылатын дозаларда клопидогрелде белсенділігі аз метаболиттер түзіледі, ал ол тромбоциттер функциясына аз әсерін тигізеді. Науқастарда CYP2C19 генотипін анықтауға арналған тестілер бар.

Клопидогрел ішінара CYP2C19 арқасында өзінің белсенді метаболитіне дейін метаболизденетіндіктен, осы фермент белсенділігін бәсеңдететін дәрілік препараттар қолдану, күтілетіндей, клопидогрел белсенді метаболитінің төмен деңгейіне әкеледі. Осы өзара әрекеттесудің клиникалық мәні анықталмаған. Алдын ала сақтану шарасы ретінде, осы препаратпен бір мезгілде күшті немесе орташа әсер ететін CYP2C19 тежегіштерін пайдалану ұсынылмайды («Дәрілермен өзара әрекеттесуінен» CYP2C19 тежегіштері тізбесін қараңыз; «Фармакокинетикасын» да қараңыз).

CYP2C8 субстраты: клопидогрелді CYP2C8 субстратымен бір мезгілде қабылдау кезінде сақ болу қажет.

Тиенопиридиндер арасындағы айқаспалы реакциялар

Тиенопиридиндер арасындағы айқаспалы реактивтіліктің дамуы жөніндегі хабарламалармен байланысты, пациенттерді анамнезінде тиенопиридиндерге (мысалы, клопидогрел, тиклопидин, празугрел) жоғары сезімталдықтың бар-жоғы тұрғысынан тексеруден өткізу қажет. Тиенопиридиндер бөртпе, ангионевроздық ісіну сияқты жеңілден ауыр дәрежеге дейінгі аллергиялық реакциялардың немесе тромбоцитопения

және нейтропения сияқты гематологиялық айқаспалы реакциялардың дамуына себеп бола алады. Анамнезінде тиенопириндердің біріне аллергиялық реакция және/немесе гематологиялық реакция көрініс берген пациенттерде өзге де тиенопириндерге осындай немесе басқа реакцияның жоғары даму қаупі болуы мүмкін. Тиенопириндерге белгілі аллергиялық реакциялары бар пациенттерде жоғары сезімталдық белгілеріне мониторинг өткізу ұсынылады.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған науқастарды Клописан® препаратымен емдеу тәжірибесі шектеулі. Демек, осындай науқастар жағдайында Клописан® сақтықпен қолданылу керек.

Бауыр функциясының бұзылуы

Геморрагиялық диатезге бейім ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр функциясының бұзылуы бар науқастарға препаратты қолдану тәжірибесі шектеулі. Осыған орай, бұл қауымда Клописан® сақтықпен қолданылуы тиіс.

Қосымша заттар

Клописан® құрамында лактоза бар. Бұл препаратты галактоза жақпаушылықтың сирек тұқым қуалайтын бұзылулары, Лапп лактаза тапшылығы және глюкоза мен галактозаның мальабсорбция синдромы бар науқастарға қабылдауға болмайды. Бұл дәрілік препаратта асқазан бұзылысы мен диареяны тудыруы мүмкін гидрогенделген майсана майы бар.

Педиатрияда қолдану

Клописан® препаратын балалар мен 18 жасқа толмаған жасөспірімдерде қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Жүктілік

Жүктілік кезінде клопидогрел әсері жөнінде клиникалық деректер болмауына орай, алдын ала сақтану шарасы ретінде жүктілік кезінде клопидогрел қолданбаған дұрыс.

Клиникаға дейінгі зерттеулерде препараттың жүктілік ағымына, эмбриондық/фетальді дамуға, босануға немесе постнатальді дамуға тікелей немесе жанама жағымсыз әсерлері анықталмаған.

Лактация кезеңі

Клопидогрелдің адамда емшек сүтіне өту-өтпеуі белгісіз. Клиникаға дейінгі зерттеулер клопидогрелдің емшек сүтіне өтетінін көрсетті. Алдын ала сақтану шарасы ретінде, Клописан® препаратымен емделу кезінде бала емізуді жалғастыруға болмайды.

Фертильділік

Клиникаға дейінгі зерттеулерде клопидогрелдің фертильділікке ықпал етуі дәлелденбеген.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Клописан® автокөлікті және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне әсер етпейді немесе елеусіз әсер етеді.

Артық дозалануы

Симптомдары: клопидогрел қабылдаудан кейін артық дозалану қан кету уақытының ұзаруына және қан кетудің асқынуларына ұласуға әкелуі мүмкін.

Емі: қан кеткен жағдайда тиісті ем қажет болуы мүмкін. Клопидогрелдің фармакологиялық белсенділігіне антидот табылмаған. Егер ұзарып кеткен қан кету уақытын тез түзету қажет болса, тромбоциттер трансфузиясы клопидогрел әсерлерін тоқтата алады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 14 таблеткадан салады.

Пішінді 1 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Орналасқан мекенжайы: 1, rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, France

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Санофи Клир эСНСи, Франция

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Нұрсұлтан Назарбаев даңғ.187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96
e-mail: quality.info@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Нұрсұлтан Назарбаев даңғ.187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com