

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2017 жылғы “06” _____ 10 _____
№ N010938 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Плавикс®

Саудалық атауы

Плавикс®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Клопидогрел

Дәрілік түрі

Қабықпен қапталған 75 мг таблеткалар

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

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

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

қабықтың құрамы: Опадрай 32 К 14834, II тип (лактоза моногидраты, гипромеллоза, титанның қостотығы (E 171), триацетин, темірдің (III) қызыл тотығы (E 172)), карнауб балауызы.

Сипаттамасы

Дөңгелек пішінді, беті сәл дөңес, қызғылт түсті қабықпен қапталған, бір жақ бетінде «75» және екінші жақ бетінде «1171» таңбасы бар таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Антикоагулянттар. Гепаринді қоспағанда, тромбоциттер агрегациясының тежегіштері. Клопидогрел.

АТХ коды B01AC04

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

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

Таралуы

Клопидогрел және оның қанда айналатын негізгі (белсенді емес) метаболиті адам плазмасы протеиндерімен *in vitro* қайтымды байланыс (тиісінше, 98% және 94%) түзеді. *In vitro* байланысуы концентрацияларының кең ауқымында қанықпаған күйде болады.

Биотрансформациясы

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

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

Шығарылуы

Таңбаланған- 14C клопидогрелді қабылдағаннан кейін, енгізілген соң 120 сағат ішінде шамамен 50% несеппен және шамамен 46% нәжіспен бөлініп шығады. Бір реттік 75 мг ішу арқылы дозасынан соң клопидогрелдің жартылай шығарылу кезеңі шамамен 6 сағатты құрайды. Қан айналымындағы негізгі (белсенді емес) метаболиттің жартылай шығарылу кезеңі бір рет және қайталап қабылдағаннан кейін 8 сағатты құрайды.

Фармакогенетикасы

CYP2C19 белсенді метаболиттің де, аралық метаболит – 2-оксо-клопидогрелдің де түзілуіне қатысады. Клопидогрел белсенді метаболитінің фармакокинетикасы мен антитромбоцитарлық әсерлері, *ex vivo* тромбоциттер агрегациясын зерттеулерде баға берілгендей, CYP2C19 генотипіне байланысты өзгереді.

CYP2C19*1 аллель функционалдық метаболизмге толық сай келеді, ал CYP2C19*2 және CYP2C19*3 аллельдері функционалдық бола алмайды. CYP2C19*2 және CYP2C19*3 аллельдері еуропалық (85%) және азиаттық (99%) баяу метаболизаторлар функциясының төмендеуімен аллельдердің көп бөлігін жүзеге асырады. Метаболизмнің болмауымен немесе төмендеуімен астасатын басқа аллельдер аракідік кездеседі және CYP2C19*4, *5, *6, *7 және *8 аллельдерін қамтиды. Баяу метаболизатор статусындағы пациенттерде, жоғарыда айтылғандай, функциясын жоғалтқан екі аллель тасымалдаушылығы болады. Баяу метаболизаторлар CYP2C19 генотиптерінің жарияланған жиілігі еуропалықтарда шамамен 2%, африкалық нәсілдерде 4% және қытай тектілерде 14% құрайды. Пациенттің CYP2C19 генотипін анықтауға арналған тестілер бар.

4 (ультражылдам, жылдам, орташа және баяу) CYP2C19 метаболизаторлар топтарының әрқайсысында 10-нан 40 дені сау еріктілер қатысқан айқаспалы зерттеуде фармакокинетикалық және антитромбоцитарлық әсері 300 мг кейіннен тәулігіне 75 мг және 600 мг кейіннен тәулігіне 150 мг клопидогрел қабылдаумен, әрқайсысы 5 күн ішінде (тепе-теңдік күйінде) бағаланған. Ультражылдам, жылдам және орташа метаболизаторлар арасында белсенді метаболит экспозициясында және тромбоциттер агрегациясын орташа бәсеңдетуде (ТАБ) елеулі айырмашылықтар байқалмаған. Баяу метаболизаторларда белсенді метаболит экспозициясы, жылдам метаболизаторлармен салыстырғанда, 63-71% төмен болды. Баяу метаболизаторларда 300 мг/75 мг дозалық режимін қолданғаннан кейін антитромбоцитарлық жауап реакциясы төмен болды, бұл орайда 39% ТАБ (24 сағат) және 58% (5 күн) жылдам метаболизаторлармен және 37% (24 сағат) және 60% (5 күн) орташа метаболизаторлармен салыстырғанда, орташа ТАБ (5 мкМ АДФ) 24% (24 сағат) және 37% (5 күн) құрады. Баяу метаболизаторлар 600 мг/150 мг режимінде болғанда белсенді метаболит экспозициясы 300 мг/75 мг режимі кезіндегіден көбірек болды. Бұдан басқа, ТАБ 32% (24 сағат) және 61% (5 күн) құрап, 300 мг/75 мг режиміндегі баяу метаболизаторлардан көбірек, бірақ 300 мг/75 мг режиміндегі CYP2C19 метаболизаторларының басқа топтарына ұқсас болды. Осы қауымдағы науқастарға сай келетін дозалық режим анықталмаған.

Белсенді метаболит экспозициясы орташа метаболизаторларда 28% және баяу метаболизаторларда 72% төмендеді, ал тромбоциттер агрегациясының (5 мкМ АДФ) бәсеңдеуі, жылдам метаболизаторлармен салыстырғанда, тиісінше 5,9% және 21,4% ТАБ айырмашылығымен төмендеді.

Ерекше популяциялар

Клопидогрел белсенді метаболитінің осы ерекше популяциялардағы фармакокинетикасы белгісіз.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек ауруы ауыр (креатинин клиренсі 5-тен 15 мл/мин дейін) пациенттерде күніне 75 мг клопидогрелдің қайталама дозаларынан кейін

АДФ (аденозиндифосфат) туғызған 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 басқа, клиникалық көтерімділігі барлық науқастарда жақсы болды.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының бұзылуы ауыр науқастарда 10 күн бойы күніне 75 мг клопидогрелдің қайталама дозаларынан кейін АДФ (аденозиндифосфат) туғызған тромбоциттер агрегациясының бәсеңдеуі дені сау тұлғаларда байқалуына ұқсас болды. Екі топта да қан кету уақытының орташа ұзаруы ұқсас болды.

Нәсілдік тегі

Салдары орташа және нашар CYP2C19 метаболизмі болып табылатын CYP2C19 аллелдерінің басымдылығы нәсілі/этникалық тегіне байланысты өзгереді. Клиникалық салдарларды бағалау үшін осы CYP генотипінің клиникалық аяқталуына әдебиетте азиялық популяциялардан алынған шектеулі ғана деректер бар.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Клопидогрел метаболиттерінің біреуі тромбоциттер агрегациясының тежегіші болатын ізашар дәрі болып табылады. Клопидогрел тромбоциттер агрегациясын бәсеңдететін белсенді метаболит түзу үшін CYP2C19 энзимдері арқылы метаболизмге ұшырауы тиіс. Клопидогрел белсенді метаболиті аденозиндифосфаттың (АДФ) өзінің тромбоцитарлық P2Y₁₂ рецепторымен байланысуын және кейінгі гликопротеиндік GPIIb/IIIa кешенінің АДФ арқылы белсенділенуін іріктемелі тежеп, сол арқылы тромбоциттер агрегациясына кедергі жасайды. Қайтымсыз байланысу салдарынан әсерге ұшыраған тромбоциттер өз тіршілігінің бүкіл қалған мерзімінде (шамамен 7-10 күн) зақымданады, ал тромбоциттердің қалыпты функциясы тромбоцитарлық циклға сай келетін жылдамдықпен қалпына келеді. АДФ-тан ерекшеленетін агонистерден туындаған тромбоциттер агрегациясы да босап шыққан АДФ әсер етуімен жүзеге асатын тромбоциттер белсенділенуінің күшеюін бөгеу арқылы бәсеңдейді.

Белсенді метаболит кейбіреулері полиморфты болып келетін немесе өзге дәрілік қосылыстармен бәсеңдейтін CYP450 энзимдері арқылы түзілетіндіктен, науқастардың бәрінде бірдей тромбоциттердің бәсеңдеу дәрежесі жеткілікті болмайды.

Фармакодинамикалық әсерлері

Тәулігіне 75 мг қайталанатын дозалары бірінші күннен-ақ АДФ туғызған тромбоциттер агрегациясының едәуір бәсеңдеуіне әкелді. Тежеу тиімділігі үдемелі күшейіп, 3-7 күннен соң тепе-тең жағдайға жетті. Тепе-тең жағдай сатысында күніне 75 мг дозасында байқалған орташа тежеліс деңгейі 40%-дан 60% дейін құрады. Тромбоциттер агрегациясы және қан кету уақыты, әдетте, емді тоқтатқаннан кейін 5 күннен соң бастапқы деңгейіне біртіндеп оралды.

Қолданылуы

Атеротромбоздық оқиғалардың профилактикасы

- миокард инфарктісінен (бірнеше күннен кем дегенде 35 күнге дейін), ишемиялық инсульттен (7 күннен кем дегенде 6 айға дейін) зардап шегіп жүрген ересек науқастарда немесе шеткері артериялар ауруы бар екені анықталған науқастарда

- жедел коронарлық жеткіліксіздік синдромынан зардап шегіп жүрген ересек науқастарда:

- ST сегментінің көтерілуінсіз жедел коронарлық жеткіліксіздік синдромында (тұрақсыз стенокардия немесе Q тішесінсіз миокард инфарктісі), соның ішінде коронарлық тамырларға тері арқылы араласым барысында коронарлық стент орнатылатын науқастарда ацетилсалицил қышқылымен (АСҚ) біріктіріп;

- ST сегменті көтерілген жедел миокард инфарктісінде дәрі-дәрмекпен емделіп жүрген және тромболитикалық ем жүргізуге болатын науқастарда АСҚ-мен біріктіріп;

Жыпылықтағыш аритмия кезіндегі атеротромбоздық және тромбозэмболиялық оқиғалардың профилактикасы

- қантамыр оқиғаларының ең болмағанда бір факторы болатын жыпылықтағыш аритмиясы бар ересек науқастарда, К дәруменінің антагонистері (КДА) жақпайтын және қан кету қаупі төмен науқастарда, ми инсультін қоса есептегенде, атеротромбоздық және тромбозэмболиялық оқиғаларды болдырмау үшін АСҚ-мен біріктіріп.

Қолдану тәсілі және дозалары

Ішке қабылдауға арналған. Тамақ ішуге қарамай-ақ қабылдауға болады.

Ересектер және егде жастағы науқастар

Клопидогрелді 75 мг бір реттік тәуліктік дозада қабылдаған жөн.

Жедел коронарлық жеткіліксіздік синдромынан зардап шегіп жүрген науқастарда:

- ST сегментінің көтерілуінсіз жедел коронарлық жеткіліксіздік синдромында (тұрақсыз стенокардия немесе Q тішесінсіз миокард инфарктісі): клопидогрелмен емдеу бір реттік 300 мг жүктеме дозадан басталып, ал соңынан тәулігіне бір рет 75 мг дозамен (тәулігіне 75-325 мг дозадағы ацетилсалицил қышқылымен) жалғастырылуы тиіс. АСҚ өте жоғары дозалары қан кету қаупінің жоғарылауымен жүретіндіктен, АСҚ дозасын 100 мг-ден асырмау ұсынылады. Емдеудің ұтымды ұзақтығы формальді түрде белгіленбеген. Клиникалық зерттеу деректері препаратты 12 айға дейін қолдануға негіз бола алады, ең жоғары оң әсері 3 ай емделген соң байқалады.

- ST сегменті көтерілуімен жедел миокард инфарктісі: клопидогрелді АСҚ және басқа тромболитикалық дәрілермен біріктіріп немесе оларсыз 300 мг жүктеме дозасынан бастап, 75 мг тең бір реттік тәуліктік дозада қабылдау керек. 75 жастан асқан науқастарда клопидогрелмен емдеуді жүктеме

дозасыз бастаған дұрыс. Біріктірілген емді симптомдар білінгеннен кейін мүмкіндігінше ертерек бастап, кем дегенде, 4 апта бойы жалғастырған жөн. Аталған жағдайда клопидогрелдің АСК-мен біріктірілімімен 4 аптадан астам емдеуден кейінгі оң әсері зерттелмеген.

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

Егер дозаны өткізіп алса:

- әдетте дәрі қабылдау жоспарланған мезгілден кейін 12 сағаттан аз уақыт өтсе: науқастар дозаны дереу қабылдап, одан кейін келесі дозаны әдетте дәрі қабылдау жоспарланған мезгілде қабылдау керек

- 12 сағаттан асып кетсе: науқастар келесі дозаны әдетте дәрі қабылдау жоспарланған мезгілде қабылдау керек, бірақ екі есе дозасын қабылдауға болмайды.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерді емдеу тәжірибесі шектеулі.

Бауыр функциясының бұзылуы

Геморрагиялық диатез болуы мүмкін ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр ауруы бар пациенттерді емдеу тәжірибесі шектеулі.

Жағымсыз әсерлері

Қан кету клиникалық зерттеулерде де, постмаркетингтік кезеңде де, емнің алғашқы айы ішінде ең алдымен сол туралы мәлімделген ең жиі реакция болып табылады.

Төменде клиникалық зерттеулерде атап өтілген немесе өздігінен келіп түскен хабарламаларда мәлімделген жағымсыз реакциялар берілген.

Жиі ($\geq 1/100$, $<1/10$)

- гематома және жарақаттайтын соғылу
- мұрыннан қан кету
- асқазан-ішектен қан кету, диарея, іштің ауыруы, диспепсия
- пункция орнынан қан кету

Жиі емес ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

- тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия
- бассүйекішілік қан құйылу (әсіресе егде жастағы адамдарда өліммен аяқталған бірнеше жағдайлар жөнінде хабарланған), бас ауыру, парестезия, бас айналу
- көзге қан құйылу (конъюнктивальді, 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, нейтрофильдер санының кемуі, тромбоциттер санының азаюы

Сирек ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

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

Өте сирек (<1/10000)

- 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 жарақаттан қан кету, васкулит, гипотензия
- респираторлық жолдан қан кету (қан түкіру, өкпеден қан кету), бронх түйілуі, интерстициальді пневмония, эозинофильді пневмония
- өліммен аяқталатын асқазан-ішектік және ретроперитонеальді қан кету, панкреатит, колит (соның ішінде ойық жаралы немесе лимфоцитарлық), стоматит
- жедел бауыр жеткіліксіздігі, гепатит, бауыр функциясының қалыптан ауытқыған биохимиялық көрсеткіштері
- буллезді дерматит (уытты эпидермалық некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, көп пішінді эритема, жедел жайылған экзантематозды пустулез), ангионевроздық ісіну, дәрі қабылдаудан болатын жоғары сезімталдық синдромы, эозинофилиямен және жүйелі көріністермен қатар жүретін дәрілік тері бөртпесі (DRESS-синдром), эритематозды немесе эксфолиативті бөртпе, есекжем, экзема және жалпақ теміреткі
- қаңқа-бұлшықеттен қан кету (гемартроз, артрит, артралгия), миалгия
- гломерулонефрит, қанда креатинин деңгейінің көтерілуі
- қызба

Жиілігі белгісіз

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

Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы мәлімдеу

Күдік тудырған жағымсыз реакциялардың мәлімделуі препарат тіркелгеннен кейін де маңызды болып табылады. Бұл дәрілік затқа тән «пайда/қауіп» арақатынасына тұрақты мониторинг жасауға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау қызметкерлерінен кез келген күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы хабарлауды өтіну қажет.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

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

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Қан кету қаупін жоғарылататын дәрілік заттар: әлеуетті аддитивтік әсерінен қан кету қаупі туындауы жоғары. Қан кету қаупін жоғарылататын дәрілік заттармен бір мезгілде қабылдау сақтықпен жүргізілуі тиіс.

Ішуге арналған антикоагулянттар: клопидогрелді ішуге арналған антикоагулянттармен бір мезгілде қолдану ұсынылмаған, өйткені ондай біріктірілім қан кету қарқындылығын күшейтуі мүмкін.

Тәулігіне 75 мг клопидогрел қабылдау варфарин емін ұзақ қабылдаған науқастарда S-варфарин фармакокинетикасын немесе халықаралық қалыптастырылған қатынасты (ХҚҚ) өзгертпегеніне қарамастан, клопидогрелді варфаринмен бір мезгілде қолдану, екі препараттың да гемостазға өз бетінше әсер етуіне байланысты, қан кету қаупін арттырады.

ІІв/ІІа гликопротеин тежегіштері: клопидогрелді ІІв/ІІа гликопротеин тежегіштерін бір мезгілде алатын науқастар жағдайында сақтықпен қолдану керек.

Ацетилсалицил қышқылы (АСҚ): АСҚ клопидогрелден болатын АДФ индукциялаған тромбоциттер агрегациясының бәсеңдеуін өзгертпейді, алайда клопидогрел коллагенмен индукцияланған тромбоциттер агрегациясына АСҚ әсерін күшейтеді. Дегенмен, тәулік бойына күніне екі рет бір мезгілде 500 мг АСҚ қабылдау клопидогрел қабылдаудан болатын қан кету уақытын елеулі ұзартпаған. Клопидогрел мен ацетилсалицил қышқылының арасында жоғары қан кету қаупіне апаратын фармакодинамикалық өзара әрекеттесу болуы мүмкін. Демек, осы препараттарды бір мезгілде абайлап қолдану керек. Сонда да, клопидогрел мен АСҚ тура бір жылға дейін бірге тағайындалды.

Гепарин: дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулерде клопидогрел гепарин дозасын өзгертуді талап етпеген немесе гепариннің коагуляцияға әсерін өзгертпеген. Гепаринді бір мезгілде қолдану клопидогрелден болатын тромбоциттер агрегациясының бәсеңдеуіне әсер етпеді. Клопидогрел мен гепарин арасында қан кету қаупінің артуына апаратын фармакодинамикалық өзара әрекеттесу болуы мүмкін. Демек, осы препараттарды бір мезгілде қолдану сақтықпен жүзеге асырылуы тиіс.

Тромболитикалық дәрілер: клопидогрелді фибринспецификалық және фибринспецификалық емес тромболитикалық дәрілермен және гепариндермен бірге қолдану қауіпсіздігі жедел миокард инфарктісі бар науқастарда зерттелген. Клиникалық мәнді қан кету жиілігі тромболитикалық дәрілер мен гепаринді АСҚ-мен бірге қолдану кезінде байқалуымен ұқсас болды.

Қабынуға қарсы стероидты емес дәрілер (ҚҚСД): дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулерде клопидогрел мен напроксенді бірге қолдану асқазан-ішек жолынан жасырын қан жоғалуын көбейтті. Алайда, басқа ҚҚСД-мен өзара әрекеттесулер бойынша

жеткілікті клиникалық зерттеулер болмағандықтан, қазіргі уақытта асқазан-ішектен қан кету қаупінің жоғарылауы барлық ҚҚСД үшін тән екені анық емес. Демек, бір мезгілде ҚҚСД (соның ішінде ЦОГ-2 тежегіштері) мен клопидогрел қолдану сақтануды талап етеді.

СКҚІТ (серотонинді кері қармаудың іріктелген тежегіштері): СКҚІТ тромбоциттер белсенділенуіне әсер ететіндіктен және қан кету қаупін жоғарылататындықтан, оларды клопидогрелмен бірге тағайындау қан кету қаупін арттырады.

Бір мезгілде жүргізілетін басқа ем: клопидогрел ішінара CYP2C19 көмегімен өзінің белсенді метаболитіне дейін метаболизденетіндіктен, осы энзим белсенділігін бәсеңдететін дәрілік заттарды қолдану белсенді метаболит – клопидогрелдің дәрілік концентрацияларының төмендеуіне әкеледі деп күтіледі. Осы өзара әрекеттесудің клиникалық мәні белгісіз. Сақтандыру мақсатында, күшті және орташа CYP2C19 тежегіштерін бір мезгілде қолдануды мақұлдамаған жөн.

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

Протонды помпа тежегіштері (ППТ):

Клопидогрелмен бір мезгілде, не осы екі дәрілік препаратты қабылдау арасында 12 сағат аралықты сақтаумен тәулігіне бір рет 80 мг дозада қабылданатын омепразол белсенді метаболит экспозициясын 45% (жүктеме доза) және 40% (демеуші доза) төмендетті. Төмендеу тромбоциттер агрегациясы бәсеңдеуінің 39% (жүктеме доза) және 21% (демеуші доза) азаюымен байланысты болды. Клопидогрелмен бір мезгілде қабылданған эзомепразол да белсенді метаболит экспозициясын төмендетуге әкеледі деп күтіледі.

Маңызды кардиоваскулярлық оқиғалардан көрініс беретін осы фармакокинетикалық (ФК)/фармакодинамикалық (ФД) өзара әрекеттесулердің клиникалық мәні жөніндегі қарама-қайшы деректер бақыланатын зерттеулерде де, клиникалық зерттеулерде де баяндалған. Сақтандыру шарасы ретінде, омепразол немесе эзомепразолды клопидогрелмен бір мезгілде қолдануға болмайды. Метаболит экспозициясының айқындылығы аз төмендеуі пантопразол немесе лансопразол жағдайында байқалды.

Белсенді метаболиттің плазмалық концентрациялары тәулігіне бір рет 80 мг дозадағы пантопразолмен емдеу кезінде 20% (жүктеме доза) және 14% (демеуші доза) төмендеген. Бұл тромбоциттер агрегациясының, тиісінше, 15% және 11% орташа төмендеуімен қатар жүрді. Осы нәтижелер клопидогрелді пантопразолмен бірге қолдануға болатынын көрсетеді. Асқазан қышқылдылығын азайтатын H₂-рецепторларының блокаторлары немесе антацидтер сияқты өзге дәрілік заттар клопидогрелдің антиромбоцитарлық белсенділігіне кедергі жасайды деуге дәлелдер жоқ.

Басқа дәрілік препараттар: клопидогрелмен және бір мезгілде тағайындалатын өзге де препараттармен ықтимал фармакодинамикалық

және фармакокинетикалық (ФК) өзара әрекеттесуін зерттеу мақсатында бірқатар басқа клиникалық зерттеулер жүргізілген. Клопидогрел атенололмен немесе нифедипинмен немесе осы заттардың екеуімен де бірге қолданылған кезде клиникалық маңызды фармакодинамикалық өзара әрекеттесулер байқалмаған. Бір мезгілде фенобарбитал немесе эстроген қолдану клопидогрелдің фармакодинамикалық белсенділігіне елеулі ықпалын тигізбеген. Дигоксин мен теофиллин фармакокинетикасы бір мезгілде клопидогрел қолданғанда өзгермеген. Антацидтік дәрілер клопидогрелдің сіңірілу дәрежесін өзгертпеген. CAPRIE зерттеулерінің деректеріне сәйкес, CYP2C9 арқылы метаболизденетін фенитоин мен толбутамидті клопидогрелмен бір мезгілде қауіпсіз қолдануға болады.

Дәрілік заттардың CYP2C8 субстраты: клопидогрелдің дені сау еріктілерде репаглинид әсерін ұлғайтатыны расталған. In vitro зерттеулері репаглинид әсерінің ұлғаюының клопидогрел метаболитінің CYP2C8 глюкуронидпен тежелуінен болатындығын растаған. Плазмада концентрация артуы қаупінен клопидогрелді алдын ала CYP2C8 метаболизмімен тазартылған дәрілік заттарды (репаглинид, паклитаксел) бір мезгілде қабылдау сақтықпен жүргізілуі тиіс.

Жоғарыда сөз болған препараттардан өзге, клопидогрелдің әдетте атеротромбозы бар пациенттерге тағайындалған басқа да дәрілік препараттармен (жоғарыда айтылған препараттардан басқа) өзара әрекеттесуіне зерттеулер жүргізілмеген. Алайда клиникалық сынақтарға қатысқан, клопидогрелмен қатар алуан түрлі препараттар қабылдаған пациенттерге тән клиникалық мәнді жағымсыз өзара әрекеттесулер болмаған. 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 білінген бойда бірден жалпы қан талдауын және/немесе басқа да тиісті талдамалар жасаған жөн. Сондай-ақ басқа антитромбоцитарлық дәрілер сияқты, клопидогрелді жарақаттанумен, хирургиялық немесе өзге патологиялық жай-күйлермен байланысты қан кетудің күшею қаупіне ұшырауы мүмкін науқастарда, сондай-ақ АСК, гепаринмен, IIb/IIIa гликопротеин тежегіштерімен немесе ЦОГ-2 тежегіштерін немесе серотонинді кері қармаудың іріктелген тежегіштерін (СККІТ) қоса, қабынуға қарсы стероидты емес дәрілермен (КҚСД) немесе пентоксифиллин сияқты қан кету қаупіне қатысы бар басқа дәрілік препараттармен емделіп жүрген науқастарда сақтықпен қолданған дұрыс. 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 науқастарды мұқият бақылауға алу қажет. Клопидогрелді ішуге арналған антикоагулянттармен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды, өйткені бұл қан кету қарқындылығын күшейтуі мүмкін.

Егер науқас элективті хирургиялық араласу алдында тұрса және антитромбоцитарлық әсер уақытша қажетсіз болса, клопидогрел қабылдауды операциядан 7 күн бұрын тоқтату керек. Кез келген жоспарланған операцияның және кез келген жаңа дәрілік препаратты қабылдар алдында науқастар өздерінің клопидогрел қабылдап жүргенін дәрігерлер мен стоматологтарға ескертуі тиіс. Клопидогрел қан кету уақытын ұзартады және қан кету дамуына (әсіресе, асқазан-ішектік және көзішілік) бейімдендіретін зақымданулары бар науқастарда абайлап қолданылуы тиіс.

Науқастарды Плавикс (жеке өзін немесе АСҚ-мен біріктіріп) қабылдау кезінде қан кетуді тоқтату үшін әдеттегіден көп уақыт қажет болуы мүмкін екенінен және егер оларда әдеттен тыс қан кету (орналасуы немесе ұзақтығы бойынша) болса, мұны өз емдеуші дәрігеріне мәлімдеуі керектігінен хабардар еткен дұрыс.

Тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП)

Плавикс қолданғаннан кейін өте сирек, 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, өмірге қатер төндіретін жағдай болып табылады.

Жүре пайда болған гемофилия

Клопидогрелді қабылдау жүре пайда болған гемофилияның дамуына әкелгені хабарланды. Қан кетумен немесе онсыз ішінара белсенділендірілген тромбопластин уақытының (ІБТУ) оқшаулана ұзаруы расталған кезде жүре пайда болған гемофилияның даму мүмкіндігін қарастыру керек. Жүре пайда болған гемофилия диагнозы расталған науқастарды емдеуді және олардың жағдайын қадағалауды мамандар атқаруы тиіс; клопидогрел қабылдауды да тоқтату керек.

Жедел ишемиялық инсульт

Деректердің болмауына орай, Плавиксті® жедел ишемиялық инсульттен кейінгі алғашқы 7 күн ішінде ұсынуға болмайды.

P450 2C19 цитохромы (CYP2C19)

Фармакогенетикасы: Баяу CYP2C19 метаболиторлары болып саналатын науқастар жағдайында клопидогрелдің ұсынылған дозаларында белсенді метаболиттер аз түзіледі, әрі ол тромбоциттер функциясына аз әсер көрсетеді. Науқастардағы CYP2C19 генотипін анықтауға арналған тестілер бар.

Клопидогрел өз белсенді метаболитіне дейін ішінара CYP2C19 арқасында метаболизденетіндіктен, осы ферменттің белсенділігін тежейтін дәрілік препараттарды қолдану, күтілгендей, клопидогрелдің белсенді метаболиті деңгейінің төмендеуіне әкеледі. Қазіргі таңда бұл өзара әрекеттесудің клиникалық маңыздылығы анықталмаған. Алдын ала сақтандыру шарасы ретінде, аталған препаратпен бір мезгілде күшті немесе орташа әсер ететін CYP2C19 тежегіштерін пайдалану ұсынылмайды.

CYP2C8 субстраты: клопидогрелді CYP2C8 субстратымен бір мезгілде қолданғанда сақ болу керек.

Тиенопиридиндер арасындағы айқаспалы реакциялар

Тиенопиридиндер арасында айқаспалы реактивтіліктің дамуы жөніндегі хабарламаларға байланысты, пациенттің анамнезінде тиенопиридиндерге (клопидогрел, тиклопидин, прасугрел) жоғары сезімталдық бар-жоғына зерттеу жүргізу қажет.

Тиенопиридиндер жеңілінен бастап ауыр дәрежесіне дейінгі, бөртпе, ангионевроздық ісіну немесе тромбоцитопения және нейтропения сияқты гематологиялық айқаспалы реакциялар секілді аллергиялық реакциялар дамуының себебі болуы мүмкін. Анамнезінде тиенопиридиндердің біріне аллергиялық реакция және/немесе гематологиялық реакция байқалған пациенттерде басқа да тиенопиридиндерге сондай немесе басқа реакция дамуының жоғары қаупі болуы мүмкін. Тиенопиридиндерге белгілі аллергиялық реакциясы бар пациенттерде жоғары сезімталдық белгілеріне мониторинг жүргізу ұсынылады.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған науқастарды Плавикспен емдеу тәжірибесі шектеулі. Демек, осындай науқастарда Плавикс® абайлап қолданылуы керек.

Бауыр функциясының бұзылуы

Геморрагиялық диатезге бейім, ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр функциясының бұзылуы бар науқастарда препаратты қолдану тәжірибесі шектеулі. Осыған байланысты, аталған популяцияда Плавикс® сақтықпен қолданылуы тиіс.

Қосымша заттар

Плавикс® құрамында лактоза бар. Бұл препаратты сирек тұқым қуалайтын галактоза жағымдылығының бұзылулары, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы синдромы бар науқастарға қабылдауға болмайды.

Бұл дәрілік препарат құрамында асқазан бұзылысы мен диарея тудыруы мүмкін гидроденделген майсана майы бар.

Педиатрияда қолдану

Плавиксті 18 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдерде қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Жүктілік

Жүктілік кезінде клопидогрелдің әсер етуі жөнінде клиникалық деректер болмауына орай, сақтану шарасы ретінде жүкті кезде клопидогрел қолданбаған дұрыс.

Клиникаға дейінгі зерттеулерде препараттың жүктілік ағымына, эмбриондық/фетальді дамуға, босануға немесе постнатальді дамуға тікелей де, жанама да жайсыз әсер етуі анықталмаған.

Лактация кезеңі

Клопидогрелдің адамның емшек сүтіне өтуі белгісіз. Клиникаға дейінгі зерттеулер клопидогрелдің ана сүтіне өтетінін көрсеткен. Сақтану шарасы ретінде, Плавикспен 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 ықпал ету ерекшеліктері

Плавикс® автомобиль және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне әсер етпейді немесе елеусіз ғана әсер етеді.

Артық дозалануы

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

Емі: қан кету жағдайында тиісті ем қажет болуы мүмкін. Клопидогрелдің фармакологиялық белсенділігінің антидоты табылмаған. Егер қан кетудің ұзарған уақытын тез түзету қажет болса, тромбоциттер трансфузиясы клопидогрел әсерлерін тоқтата алады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

ПВХ/ПВДХ үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 14 таблеткадан салынған.

1 пішінді 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 иесі
Санофи Клир эСНСи, Франция

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның мекенжайы:

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС
Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Фурманов к-сі 187Б
телефон: +7 (727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96
е-mail: quality.info@sanofi.com

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

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС
Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Фурманов к-сі 187 Б
телефон: +7 (727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96
е-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com