



## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ КЛОПИДОГРЕЛ

**Торговое название препарата:** Клопидогрел

**Действующее вещество (МНН):** клопидогрел

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой

**Состав:**

1 таблетка содержит:

*активное вещество:* клопидогрела бисульфат – 98 мг в пересчете на клопидогрел – 75 мг;

*вспомогательные вещества:* наполнитель, тальк, магния стеарат, коллоидный безводный кремний, кроскармеллоза натрия.

*оболочка:* универсал RDIO 635 смесь – 15 мг.

**Описание:** двояковыпуклые таблетки, в форме сердца, покрытые пленочной оболочкой кирпично-красного цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антиагрегант

**Код АТХ:** B01AC04

### Фармакологические свойства

Антиагрегантное средство. Механизм действия обусловлен необратимым селективным угнетением связывания аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцитов и блокадой АДФ-индуцируемого связывания фибриногена с комплексом гликопротеин IIb/IIIa. Препарат угнетает также агрегацию, вызванную другими агонистами, путем блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. Необратимо изменяет АДФ-рецепторы тромбоцита, в связи с чем тромбоциты остаются нефункциональными на протяжении всей жизни, а восстановление нормальной функции происходит по мере обновления тромбоцитов (приблизительно через 7 дней). Угнетая агрегацию тромбоцитов, увеличивает время кровотечения. Не влияет на активность фосфодиэстеразы.

Антиагрегантный эффект дозозависимо проявляется через 2 часа после однократного приема. При курсовом приеме препарата в суточной дозе 50-100 мг АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов достигает устойчивого равновесия на 3-7-е сутки, при этом максимальное угнетение агрегации тромбоцитов составляет 40-60%. После отмены препарата агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходным значениям примерно через 5-7 дней после приема последней дозы, что соответствует периоду жизни тромбоцитов (7-10 дней).

### Фармакокинетика

**Всасывание.** После перорального приема в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается. Средние пиковые концентрации в плазме неизмененного клопидогреля (около 2,2-2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг) достигались приблизительно через 45 минут после приема. Абсорбция составляет не менее 50%, как показывает экскреция метаболитов клопидогреля с мочой.

**Распределение.** Клопидогрел и основной (неактивный) метаболит, циркулирующий в крови, *in vitro* обратимо связывается с белками плазмы человека (98% и 94% соответственно). Эта связь остается ненасыщенной *in vitro* в пределах широкого диапазона концентраций.

**Метаболизм.** Клопидогрел экстенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* существует два основных пути его метаболизма: один осуществляется с участием эстераз и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (которое составляет 85% от всех метаболитов, циркулирующих в плазме), а в другом

задействованы ферменты системы цитохрома P450. Сначала клопидогрел превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогреля образуется тиоловое производное – активный метаболит. *In vitro* этот метаболический путь опосредован ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный метаболит клопидогреля (тиоловое производное), который был выделен *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, тем самым предотвращая агрегацию тромбоцитов.

**Выведение.** Через 120 часов после введения внутрь меченного  $^{14}\text{C}$ -клопидогреля у человека около 50% метки выводилось с мочой и около 46% – с калом. После перорального приёма однократной дозы 75 мг период полувыведения клопидогреля составляет около 6 часов. Период полувыведения основного (неактивного) метаболита, циркулирующего в крови, составляет 8 часов после однократного и многократного приёма препарата.

**Почечная недостаточность.** После регулярного приёма 75 мг клопидогреля в сутки пациентами с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-15 мл в минуту) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было менее выраженным (25%) в сравнении с таким же эффектом у здоровых лиц, а время кровотечения было увеличено практически также, как и у здоровых добровольцев, получавших 75 мг клопидогреля в сутки. Клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

**Печёночная недостаточность.** После регулярного приёма 75 мг клопидогреля в сутки на протяжении 10 дней пациентами с тяжёлой печёночной недостаточностью ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как и у здоровых лиц. Среднее увеличение времени кровотечения также было одинаковым в обеих группах.

## **Показания к применению**

*Профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:*

- у больных, перенёсших инфаркт миокарда (начало лечения – через несколько дней, но не позже чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения – через 7 дней, но не позже чем через 6 месяцев после возникновения), или у которых диагностировано заболевание периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей);
- у больных с острым коронарным синдромом:
  - с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе у пациентов, которым был установлен стент в ходе проведения чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой;
  - с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (у больных, получающих стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

## **Способ применения и дозы**

*Взрослые и больные пожилого возраста.* Клопидогрел назначают по 75 мг 1 раз в сутки, независимо от приёма пищи.

*У больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST* (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ) лечение клопидогрелем начинают с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а потом продолжают в дозе 75 мг 1 раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз АСК повышает риск кровотечений, рекомендуется не превышать дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг. Оптимальная длительность лечения формально не установлена. Результаты клинических исследований свидетельствуют в пользу применения препарата до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца лечения.

У больных с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST клопидогрел назначают по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с однократной нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, с применением тромболитических препаратов или без них. Лечение больных старше 75 лет начинают без нагрузочной дозы клопидогреля. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать четыре недели. Польза от применения комбинации клопидогреля с АСК более четырех недель при этом заболевании не изучалась, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

*Почечная недостаточность.* Терапевтический опыт применения препарата пациентам с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

*Печёночная недостаточность.* Терапевтический опыт применения препарата пациентам с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

### **Побочные действия**

Нежелательные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: часто ( $>1/100$  и  $<1/10$ ), иногда ( $>1/1000$  и  $<1/100$ ), редко ( $>1/10000$  и  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ).

*Со стороны нервной системы:* часто – головокружение, головная боль, парестезии, внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях с летальным исходом); очень редко – галлюцинации, спутанность сознания, изменение вкусового восприятия.

*Со стороны органа зрения:* иногда – кровотечение (конъюнктивальное, окулярное, ретиальное).

*Со стороны органа слуха:* редко – головокружения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – гематома; очень редко – тяжёлое кровоизлияние, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

*Со стороны дыхательной системы:* часто – носовое кровотечение; очень редко – кровохарканье, легочное кровотечение, бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – желудочно-кишечные кровотечения, диарея, абдоминальная боль, диспепсия; иногда – язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редко – ретроперитонеальное кровоизлияние; очень редко – желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* очень редко – острая печёночная недостаточность, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

*Со стороны кожи и костно-мышечной системы:* часто – подкожные кровоизлияния; иногда – сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура); очень редко – буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), ангионевротический отёк, эритематозная сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай, костно-мышечные кровоизлияния, артрит, артралгия, миалгия.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* иногда – тромбоцитопения, лейкоцитопения, эозинофилия; редко – нейтропения, включая тяжёлую нейтропению; очень редко – тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.

*Иммунная система:* очень редко – сывороточная болезнь, анафилактические реакции.

*Со стороны мочеполовой системы:* иногда – гематурия; очень редко – гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

*Общие расстройства и местные реакции:* очень редко – лихорадка.

*Лабораторные показатели:* иногда – удлинение времени кровотечения, снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из компонентов препарата. Тяжёлая печёночная недостаточность. Острое кровотечение (например, пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние). Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушения мальабсорбции глюкозы-галактозы. Беременность или период лактации. Детский возраст.

## **Лекарственные взаимодействия**

*Пероральные антикоагулянты.* Одновременное применение Клопидогрел-ЛР с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, так как такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения.

*Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.* Клопидогрел следует с осторожностью назначать пациентам с повышенным риском кровотечения из-за травмы, хирургического вмешательства или другого патологического состояния при котором одновременно применяют ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

*Ацетилсалициловая кислота (АСК).* Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибиторное действие клопидогреля на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Хотя одновременное применение 500 мг АСК 2 раза в сутки на протяжении одного дня не вызывало значительного увеличения времени кровотечения, увеличенного вследствие приёма клопидогреля. Так-как возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой с повышением риска кровотечения, одновременное применение этих препаратов требует осторожности. Несмотря на это, клопидогрел и АСК принимались вместе на протяжении до одного года.

*Гепарин.* Одновременное применение с клопидогрелем не требовало корректировки дозы гепарина и не изменяло действие гепарина на коагуляцию и не изменяло ингибирующего действия клопидогреля на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно фармакодинамическое взаимодействие между этими препаратами, их одновременное применение требует осторожности.

*Тромболитические средства.* Частота клинически значимых кровотечений аналогична той, которая наблюдалась при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина с АСК.

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).* Взаимодействие НПВС с клопидогрелем не изучена. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВС, особенно ингибиторов ЦОГ-2, с клопидогрелем.

*Препараты, угнетающие активность CYP2C19.*

Препараты, угнетающие активность CYP2C19, снижают концентрацию активного метаболита в плазме крови, поэтому следует избегать таких комбинаций.

К препаратам, угнетающим активность CYP2C19, относятся омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин и хлорамфеникол.

*Ингибиторы протонного насоса.*

Хотя доказательства свидетельствуют о том, что степень угнетения активности CYP2C19 под действием разных препаратов, относящихся к классу ингибиторов протонного насоса, неодинакова, клинические исследования указывают на существование взаимодействия практически со всеми представителями этого класса. Поэтому следует избегать одновременного применения ингибиторов протонного насоса, за исключением случаев, когда это абсолютно необходимо. Доказательств того, что другие препараты, которые уменьшают продукцию кислоты в желудке, такие как, например, H<sub>2</sub>-блокаторы или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля, нет.

*Комбинация с другими лекарственными средствами.* Клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогреля одновременно с

атенололом, нифедипином или с обоими препаратами выявлено не было. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогреля оставалась практически неизменной при одновременном применении с фенобарбиталом, циметидином и эстрогеном. Фармакокинетические свойства дигоксина или теофиллина не изменялись при одновременном применении с клопидогрелем. Антацидные средства не влияли на уровень абсорбции клопидогреля. Карбоксильные метаболиты клопидогреля могут угнетать активность цитохрома P450 2C9. Это может потенциально повышать уровень в плазме таких лекарственных средств как фенитоин и толбутамид и НПВС, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450 2C9. Несмотря на это, результаты исследований CAPRIE свидетельствуют, что фенитоин и толбутамин безопасен при применении одновременно с клопидогрелем.

При одновременном применении с клопидогрелем таких препаратов как диуретики,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензин конвертирующего фермента, антагонисты кальция, средства, снижающие уровень холестерина, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (включая инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и антагонисты GPIIb/IIIa, клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось.

### **Особые указания**

Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных действий следует немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдались симптомы, свидетельствующие о возможном кровотечении.

Как и другие антитромботические средства, клопидогрел следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечений вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности ингибиторов ЦОГ-2. Необходимо внимательно следить за проявлениями у больных симптомов кровотечения, в том числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце и хирургических вмешательств. В случае планового хирургического вмешательства, временно не требующего антитромботических средств, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны сообщать врачу (в том числе стоматологу) о том, что они принимают клопидогрел, перед назначением им какой-либо операции или перед применением нового лекарственного средства. Клопидогрел увеличивает длительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного). Больных следует предупреждать, что во время лечения клопидогрелем (особенно в комбинации с АСК) кровотечение может останавливаться позже, чем обычно, и что они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения.

Очень редко наблюдались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) после применения клопидогреля, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП является состоянием, которое угрожает жизни и требует неотложного лечения, в частности, плазмаферезом. Из-за недостатка данных не рекомендуется назначать клопидогрел в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

*Применение при беременности и в период лактации*

Не рекомендуется применять препарат в период беременности или лактации.

*Дети.* Безопасность и эффективность применения препарата детям не установлены.

*Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами*

Клопидогрел не влияет или имеет незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

**Передозировка**

При передозировании клопидогреля может наблюдаться удлинение времени кровотечения. В случае возникновения кровотечения рекомендуется симптоматическое лечение.

*Лечение:* при необходимости быстрой коррекции увеличенного времени кровотечения – переливание тромбоцитарной массы. Специфического антидота не существует.

**Форма выпуска**

Таблетки по 75 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

**Условия хранения**

В сухом месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Наименование организации производителя:**

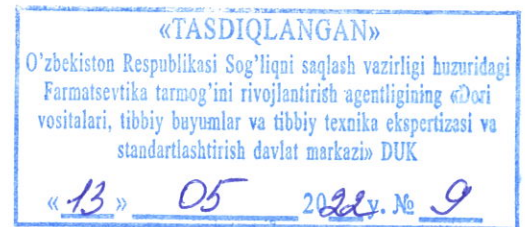
“Akriti Pharmaceuticals Pvt.Ltd” (Индия).

**Производитель/Наименование и адрес организации принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:**

ООО «RADIKS»

Республика Узбекистан, 100054, г. Ташкент, ул. Лутфий, 50.

Тел.: (+99871) 273-43-98, факс: (+99871) 273-80-58.



## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА КЛОПИДОГРЕЛ

**Препаратнинг савдо номи:** Клопидогрел

**Таъсир этувчи модда (ХПН):** клопидогрел

**Дори шакли:** қобик билан қопланган таблеткалар

**Таркиби:**

1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

*фаол модда:* 98 мг клопидогрел бисульфати клопидогрелга қайта ҳисобланганда – 75 мг;

*ёрдамчи моддалар:* тўлдирувчи, тальк, магний стеарати, коллоид сувсиз кремний, натрий кроскармелоза.

*қобиги:* универсал RDIO 635 аралашмаси – 15 мг.

**Таърифи:** икки ёқлама каварик, қизғиш рангли плёнка қобик билан қопланган юрак шаклидаги таблеткалар.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** антиагрегант

**АТХ коди:** B01AC04

### Фармакологик хусусиятлари

Антиагрегант восита. Таъсир механизми аденозиндифосфатни (АДФ) тромбоцитларнинг рецепторлари билан боғланишини қайтмас селектив сусайиши ва фибриногенни IIb/IIIa гликопротеин мажмуаси билан АДФ-индукцияланган боғланишини блокадаси билан боғлиқ. Препарат шунингдек бошқа агонистлар чақирган агрегацияни, АДФ дан ҳалос бўлган тромбоцитларнинг фаоллигини ошишини блокада қилиш йўли билан сусайтиради. Тромбоцитнинг АДФ рецепторларини қайтмас ўзгартиради, шунинг учун тромбоцитлар бутун ҳаёти давомида нофункционал бўлиб қолади, нормал функциясини тикланиши тромбоцитларни қайта янгиланишига қараб (тахминан 7 кундан кейин) юз беради. Тромбоцитлар агрегациясини сусайтириб, қон кетиш вақтини узайтиради. Фосфодиэстеразанинг фаоллигига таъсир қилмайди.

Антиагрегант самараси дозага боғлиқ равишда бир марта қабул қилинганидан кейин 2 соат ўтгач намоён бўлади. Препаратни бир курс даволашда 50-100 мг суткалик дозада қабул қилинганда тромбоцитларнинг АДФ-индукцияланган агрегацияси 3-7 суткаларда барқарор мувозанатга эришади, бунда тромбоцитлар агрегациясининг максимал сусайиши 40-60% ни ташкил этади. Препарат бекор қилинганидан кейин тромбоцитларнинг агрегацияси ва қон кетиш вақти дастлабки кўрсаткичларга, охириги доза қабул қилинганидан кейин тахминан 5-7 кун ўтгач қайтади, бу тромбоцитларнинг ҳаёт даврига мувофиқ келади (7-10 кун).

### Фармакокинетикаси

**Сўрилиши.** Суткада 75 мг дозада перорал қабул қилинганидан кейин клопидогрел тез сўрилади. Ўзгармаган клопидогрелнинг плазмадаги ўртача чўкки концентрацияларига (75 мг бир марталик дозадан кейин тахминан 2,2-2,5 нг/мл) қабул қилинганидан кейин тахминан 45 минут ўтгач эришилган. Клопидогрелнинг метаболитларини сийдик билан чиқарилиши, сўрилиши 50% дан камроқни ташкил қилишини кўрсатди.

**Тақсимланиши.** Клопидогрел ва қонда айланиб юрувчи асосий (фаол бўлмаган) метаболити, *in vitro* шароитида одамнинг плазма оксиллари билан қайтувчан боғланади (мувофиқ 98% ва 94%). Бу боғланиш *in vitro* шароитида концентрацияларнинг кенг диапозони чегарасида тўйинмаган ҳолда қолади.

**Метаболизми.** Клопидогрел жигарда жадал метаболизмга учрайди. *In vitro* ва *in vivo* шароитларида унинг метаболизмини икки асосий йўли мавжуд: бири эстеразалар иштирокида амалга оширилади ва карбон кислотасининг фаол бўлмаган метаболитини

ҳосил бўлиши (у плазмада айланиб юрган барча метаболитларнинг 85% ни ташкил этади) гидролизига олиб келади, бошқасида эса цитохром P450 тизимининг ферментлари иштирок этади. Аввал клопидогрел оралиқ метаболит 2-оксо-клопидогрелга айланади. 2-оксо-клопидогрелнинг кейинги метаболизми натижасида тиол ҳосиласи – фаол метаболит ҳосил бўлади. *In vitro* шароитида бу метаболит йўл CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ва CYP2B6 ферментлари ёрдамида амалга ошади. *In vitro* шароитида ажратиб олинган клопидогрелнинг фаол метаболити (тиол ҳосиласи) тромбоцитлардаги рецепторлар билан тез ва қайтмас боғланади, шу билан тромбоцитларнинг агрегациясини олдини олади.

**Чиқарилиши.** Нишонланган  $^{14}\text{C}$ -клопидогрел ичга юборилганидан кейин 120 соат ўтгач одамда нишонланган препаратнинг тахминан 50% сийдик билан ва тахминан 46% - аҳлат билан чиқарилган. 75 мг бир марталик доза перорал қабул қилинганидан кейин клопидогрелнинг ярим чиқарилиш даври тахминан 6 соатни ташкил этади. Қондаги айланиб юрган асосий (фаол бўлмаган) метаболитнинг ярим чиқарилиш даври, препарат бир марта ва кўп марта юборилганидан кейин 8 соатни ташкил этади.

**Бўйрак етишмовчилиги.** Оғир бўйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси минутага 5-15 мл) бўлган пациентлар томонидан суткада 75 мг клопидогрел мунтазам қабул қилинганидан кейин тромбоцитларнинг АДФ-индукцияланган агрегациясини сусайтирилиши, соғлом одамлардаги худди шундай самарага нисбатан камроқ (25%) намоён бўлган, қон кетиш вақти эса, суткада 75 мг клопидогрел қабул қилган соғлом кўнгиллиларда бўлгани каби, деярли худди шундай ошган. Клиник ўзлаштира олиниши барча пациентларда яхши бўлган.

**Жигар етишмовчилиги.** Оғир жигар етишмовчилиги бўлган пациентлар томонидан 10 кун давомида суткада 75 мг клопидогрел мунтазам қабул қилинганидан кейин, тромбоцитларнинг АДФ-индукцияланган агрегациясини сусайтирилиши соғлом шахсларникидаги каби бўлган, қон кетиш вақтини ўртача ошиши ҳам иккала гуруҳда бир хил бўлган.

## Қўлланилиши

*Катталарда атеротромбозни олдини олиш:*

- миокард инфаркти (даволашнинг бошланиши - бир неча кундан кейин, лекин пайдо бўлганидан кейин кечи билан 35 кундан кейин), ишемик инсульт (даволашнинг бошланиши - 7 кундан кейин, лекин пайдо бўлганидан кейин кечи билан 6 ойдан кейин) ўтказган ёки периферик артерияларнинг касалликлари (артерияларни шикастланиши ва оёқ томирларининг атеротромбози) диагностика қилинган беморларда.

- ўткир коронар синдроми бўлган беморларда:

- ST сегментини кўтарилишисиз ўткир коронар синдроми (ностабил стенокардия ёки Q тишисиз миокард инфаркти), шу жумладан тери орқали коронар ангиопластикани ўтказиш давомида стент қўйилган пациентларда, ацетилсалицил кислотаси билан мажмуада;

- ST сегментини кўтарилиши билан бўлган ўткир миокард инфарктида, ацетилсалицил кислотаси билан мажмуада (стандарт медикаментоз даволаш қабул қилаётган ва тромболитик даволаш кўрсатилган беморларда) қўлланилади.

## Қўллаш усули ва дозалари

*Катталар ва кекса ёшдаги беморлар.* Клопидогрел овқат қабул қилишдан қатъий назар, 75 мг дан суткада 1 марта буюрилади.

*ST сегментини кўтарилишисиз ўткир коронар синдроми бўлган беморларда* (ностабил стенокардия ёки ЭКГ да Q тишисиз миокард инфаркти) клопидогрел билан даволаш 300 мг бир марталик юклама доза билан бошланади, кейин эса суткада бир марта 75 мг дозада (суткада 75-325 мг доза ацетилсалицил кислотаси (АСК) билан) давом эттирилади. АСК нинг юқорироқ дозаларини қўллаш қон кетишининг юқори хавфи билан боғлиқлиги туфайли, ацетилсалицил кислотасининг дозасини 100 мг дан оширмаслик тавсия этилади. Даволашнинг оптимал давомийлиги расмий белгиланмаган. Клиник тадқиқотларнинг

натижалари препаратни 12 ойгача қўллаш фойдасига гувоҳлик беради, максимал самара эса 3 ойдан кейин кузатилади.

*ST сегментини кўтарилиши билан ўткир миокард инфаркти бўлган беморларда* клопидогрел 75 мг дан суткада 1 марта, АСК билан мажмуада, тромболитик препаратларни қўллаш билан ёки уларсиз, 300 мг бир марталик юклама дозасидан бошлаб буюрилади. 75 ёшдан катта беморларни даволаш клопидогрелнинг юклама дозасиз бошланади. Мажмуавий даволашни симптомлар намоён бўлганидан кейин иложи борича эртароқ бошлаш ва камида тўрт ҳафта давом эттириш керак. Клопидогрелни АСК билан мажмуада қўллашдан кутиладиган фойда, бу касалликда тўрт ҳафтадан ортиқ ўрганилмаган, шунинг учун бундай пациентларда препаратни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

*Бўйрак етишмовчилиги.* Бўйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда препаратни қўллаш тажрибаси чекланган, шунинг учун бундай пациентларга препаратни эҳтиёткорлик билан буюриш керак.

*Жигар етишмовчилиги.* Жигарнинг ўртача оғирликдаги касалликлари ва геморрагик диатезни пайдо бўлиши мумкин бўлган пациентларда препаратни қўллаш тажрибаси чекланган, шунинг учун бундай пациентларга препаратни эҳтиёткорлик билан буюриш керак.

### **Ножўя таъсирлари**

Ножўя самаралари пайдо бўлиш тез-тезлиги бўйича қуйидаги тоифаларга таснифланади: тез-тез ( $>1/100$  ва  $<1/10$ ), баъзида ( $>1/1000$  ва  $<1/100$ ), кам ҳолларда ( $>1/10000$  ва  $<1/1000$ ); жуда кам ҳолларда ( $<1/10000$ ).

*Нерв тизими томонидан:* тез-тез – бош айланиши, бош оғриғи, парестезиялар, бош мия ички қон қетишлари (айрим ҳолларда ўлим билан якунланувчи); жуда кам ҳолларда – галлюцинациялар, онгни чалкашиши, таъм сезишни ўзгариши.

*Кўриш аъзоси томонидан:* баъзи ҳолларда – қон қетишлар (конъюнктивал, окуляр, ретинал).

*Эшитиш аъзоси томонидан:* кам ҳолларда – бош айланиши.

*Юрак-қон томир тизими томонидан:* тез-тез – гематома; жуда кам ҳолларда – оғир қон қуйилишлари, операция жароҳатидан қон қетиши, васкулит, артериал гипотензия.

*Нафас тизими томонидан:* тез-тез – бурундан қон қетиши; жуда кам ҳолларда – қон туфлаш, ўпкадан қон қетиши, бронхоспазм, интерстициал пневмонит.

*Меъда-ичак йўллари томонидан:* тез-тез – меъда-ичакдан қон қетишлар, диарея, абдоминал оғриқ, диспепсия; баъзида – меъда ва ўн икки бармоқ ичак яраси, гастрит, қусиш, кўнгил айланиши, қабзият, метеоризм; кам ҳолларда – ретроперитонеал қон қуйилишлар; жуда кам ҳолларда – ўлим билан якунланувчи меъда-ичакдан ва ретроперитонеал қон қетишлар, панкреатит, колит (ярали ва лимфоцитар), стоматит.

*Гепатобилиар тизими томонидан:* жуда кам ҳолларда – ўткир жигар етишмовчилиги, гепатит, жигар функцияси кўрсаткичларининг аномал натижалари.

*Тери ва суяк-мушак тизими томонидан:* тез-тез – тери остига қон қуйилишлар; баъзида – тошма, қичишиш, тери ичига қон қуйилишлари (пурпура); жуда кам ҳолларда – буллёз дерматит (токсик эпидермал некролиз, Стивенс-Джонсон синдроми, кўп шаклли эритема), ангионевротик шиш, эритематоз тошма, эшакеми, экзема, ясси темиртки, суяк-мушак қон қуйилишлари, артрит, артралгия, миалгия.

*Қон ва лимфатик тизими томонидан:* баъзи ҳолларда – тромбоцитопения, лейкоцитопения, эозинофилия; кам ҳолларда – нейтропения, шу жумладан оғир нейтропения; жуда кам ҳолларда – тромботик тромбоцитопеник пурпура, апластик анемия, панцитопения, агранулоцитоз, оғир тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.

*Иммун тизими:* жуда кам ҳолларда – зардоб касаллиги, анафилактоид реакциялар.

*Сийдик-жинсий тизими томонидан:* баъзида – гематурия; жуда кам ҳолларда – гломерулонефрит, қонда креатинин даражасини ошиши.

*Умумий бузилишлар ва маҳаллий реакциялар:* жуда кам ҳолларда – иситма.

*Лаборатор кўрсаткичлар:* баъзида – қон кетиши вақтини узайиши, нейтрофиллар ва тромбоцитлар сонини камайиши.

### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

Таъсир этувчи модда ёки препаратининг ҳар қандай компонентига юқори сезувчанлик. Оғир жигар етишмовчилиги. Ўткир қон кетиши (масалан, меъда ёки ўн икки бармоқ ичак яраси ёки бош мия ички қон қуйилиши). Галактозани наслий ўзлаштираолмаслик, Лаппа лактазаси танқислиги ёки глюкоза-галактоза мальабсорбция бузилишлари. Ҳомиладорлик ёки лактация даври. Болалар ёшида қўллаш мумкин эмас.

### **Дориларнинг ўзаро таъсири**

*Перорал антикоагулянтлар.* Клопидогрел перорал антикоагулянтлар билан бир вақтда қўллаш тавсия қилинмайди, чунки бундай мажмуа қон кетиши жадаллигини кучайтириши мумкин.

*IIb/IIIa гликопротеиннинг ингибиторлари.* Жароҳат, жарроҳлик аралашуви ёки бошқа патологик ҳолат туфайли юқори қон кетиши хавфи бўлган пациентларга, IIb/IIIa гликопротеинни бир вақтда қўлланаётган вақтда клопидогрелни эҳтиёткорлик билан буюриш керак.

*Ацетилсалицил кислотаси (АСК).* Ацетилсалицил кислотаси АДФ-индукцияланган, коллаген томонидан қўзғатилган тромбоцитлар агрегациясига клопидогрелнинг сусайтирувчи таъсирини ўзгартирмайди. 500 мг АСК ни бир кун давомида суткада 2 марта бир вақтда қўллаш, клопидогрелни қабул қилиш оқибатида ошган қон кетиш вақтини аҳамиятли ошишини чақирмаган. Чунки клопидогрел билан ацетилсалицил кислотаси орасидаги фармакодинамик ўзаро таъсири қон кетиши хавфини ошиши билан кечиши туфайли, бу препаратларни бир вақтда қўллаш эҳтиёткорликни талаб қилади. Бунга қарамадан клопидогрел ва АСК бир йилгача вақт давомида бирга қабул қилинган.

*Гепарин.* Клопидогрел билан бир вақтда қўллаш гепариннинг дозасига тузатиш киритиш талаб қилмаган ва гепариннинг коагуляцияга таъсирини ўзгартирмаган ва тромбоцитлар агрегациясига клопидогрелнинг сусайтирувчи таъсирини ўзгартирмаган. Бу препаратлар орасида фармакодинамик ўзаро таъсири бўлганлиги туфайли, уларни бир вақтда қўллаш эҳтиёткорликни талаб қилади.

*Тромболитик воситалар.* Клиник аҳамиятли қон кетишларининг тез-тезлиги, тромболитик препаратлар ва гепаринни АСК билан бир вақтда қўллашда кузатилгани билан бир хил бўлган.

*Ностероид яллиғланишга қарши воситалар (НЯҚВ).* НЯҚВ нинг клопидогрел билан ўзаро таъсири ўрганилмаган. Шунинг учун НЯҚВ, айниқса ЦОГ-2 ингибиторларини клопидогрел билан бир вақтда қўллашда эҳтиёткорлик керак.

*СУР2С19 фаоллигини сусайтирувчи воситалар.*

СУР2С19 фаоллигини сусайтирувчи препаратлар қон плазмасида фаол метаболитнинг концентрациясини пасайтиради, шунинг учун бундай мажмуаларга йўл қўймаслик керак.

СУР2С19 нинг фаоллигини кучайтирувчи препаратларга, омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин ва хлорамфеникол киради.

*Протон насосининг ингибиторлари.*

Гарчи далиллар протон насосининг ингибиторлари синфига кирувчи турли препаратларнинг таъсири остида СУР2С19 нинг фаоллигини сусайиш даражаси бир хил эмаслигидан далолат берсада, клиник тадқиқотлар бу синфнинг барча вакиллари билан деярли ўзаро таъсири мавжудлигини кўрсатади. Шунинг учун, протон насосининг ингибиторларини бу мутлоқ зарурати бўлган ҳоллардан ташқари ҳолларда бир вақтда қўллашга йўл қўймаслик керак. Меъдада кислотани ишлаб чиқарилишини камайтирувчи, масалан, H<sub>2</sub>-блокаторлар ёки антацидлар каби бошқа препаратлар клопидогрелнинг антитромбоцитар фаоллигига таъсир этиши тўғрисида далиллар йўқ.

*Бошқа дори воситалари билан мажмуаси.* Клопидогрел ни атенолол, нифедипин ёки иккала препаратлар билан бир вақтда қўллашда клиник аҳамиятли фармакодинамик ўзаро таъсири аниқланмаган. Бундан ташқари, клопидогрелнинг фармакодинамик фаоллиги фенобарбитал, циметидин ва эстроген билан бир вақтда қўлланганида деярли ўзгармасдан қолган. Дигоксин ёки теofilлиннинг фармакокинетик хусусиятлари клопидогрелнинг сўрилиш даражасига таъсир қилмаган. Клопидогрелнинг карбоксил метаболитлари цитохром P450 2C9 нинг фаоллигини сусайтириши мумкин. Бу цитохром P450 2C9 ёрдамида метаболизмга учрайдиган фенитоин ва толбутамид ҳамда НЯҚВ каби дори воситаларнинг плазмадаги даражасини потенциал ошириши мумкин. Шунга қарамасдан, CAPRIE тадқиқотларининг натижалари фенитоин ва толбутамин клопидогрел билан бир вақтда қўлланганида хавфсиз эканлигидан далолат беради.

Клопидогрел билан диуретиклар, β-блокаторлар, ангиотензинга-айлантирувчи фермент ингибиторлари, кальций антагонистлари, холестериннинг даражасини пасайтирувчи воситалар, коронар вазодилататорлар, антидиабетик воситалар (шу жумладан инсулин), тутқаноққа қарши воситалар, гормон ўринбосар даволаш ва GPIIb/IIIa антагонистлари каби препаратлар билан бир вақтда қўлланганида, клиник аҳамиятли ножўя таъсирлари кузатилмаган.

### **Махсус кўрсатмалар**

Қон кетишлари ва гематологик ножўя таъсирларининг ривожланишини хавфи туфайли, агар препаратни қўллаш вақтида юз бериши мумкин бўлган қон кетиши тўғрисида далолат берувчи симптомлар кузатилса, дарҳол қоннинг кенгайтирилган таҳлилини ва/ёки бошқа тегишли тестларни ўтказиш керак. Бошқа анти тромботик воситалар каби, клопидогрелни жароҳат, жарроҳлик аралашуви ёки бошқа патологик ҳолатлар оқибатида қон кетишларининг юқори хавфи бўлган пациентларга, шунингдек пациентлар томонидан АСК, гепарин IIb/III гликопротеини ингибиторларини ёки ностероид яллиғланишга қарши препаратларни, хусусан ЦОГ-2 ингибиторларини қўллаш ҳолатларида эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Беморларда қон кетиши симптомларини, шу жумладан яширин қон кетишининг кўринишларини, айниқса даволашнинг биринчи ҳафтасида ва/ёки юракдаги инвазив муолажалар ва жарроҳлик аралашувларидан кейин диққат билан кузатиш керак. Анти тромботик воситаларни вақтинчалик талаб қилмайдиган режали жарроҳлик аралашувлари ҳолларида, клопидогрел билан даволашни операциядан 7 кун олдин тўхтатиш керак. Пациентлар бирон-бир операция тайинланишидан олдин ёки янги дори воситасини қўллашдан олдин, улар клопидогрел қабул қилаётганликлари тўғрисида шифокорга (шу жумладан стоматологга) хабар беришлари керак.

Клопидогрел қон кетиши вақтини узайтиради, шунинг учун қон кетиши (айниқса меъда-ичак ва кўз ички қон кетиши) нинг юқори хавфи бўлган пациентларда уни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Клопидогрел билан даволаниш вақтида (айниқса АСК билан мажмуада) қон кетиши одатдагидан кечроқ тўхтатиши мумкин, ва улар одатдагидан бошқача қон кетишининг ҳар қандай ҳолати тўғрисида шифокорга хабар беришлари лозимлиги ҳақида беморларни огоҳлантириш керак.

Клопидогрел қўлланганидан кейин, баъзида ҳатто уни қисқа вақт қўлланишидан кейин, жуда кам ҳолларда тромботик тромбоцитопеник пурпура (ТТП) ҳоллари кузатилган. ТТП ҳаётга хавф солувчи ва шошилиш даволашни, хусусан плазмоза алмаштиришни талаб қилувчи ҳолатдир. Маълумотлар етарли бўлмаганлиги туфайли, клопидогрелни ўткир ишемик инсультдан кейин биринчи 7 кунда буюриш тавсия қилинмайди.

*Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланиши*

Препаратни ҳомиладорлик ёки лактация даврида қўллаш тавсия этилмайди.

*Болалар.* Препаратни болаларда қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

*Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири*

Клопидогрел автотранспортни бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлашда реакция тезлигига таъсир қилмайди ёки аҳамиятсиз таъсир кўрсатади.

**Дозани ошириб юборилиши**

Клопидогрелнинг дозаси ошириб юборилганида қон кетиши вақтини узайиши кузатилиши мумкин. Қон кетиши пайдо бўлганида симптоматик даволаш тавсия қилинади.

*Даволаш:* узайган қон кетиши вақтини тез мувофиқлаштириш зарурати бўлганида, тромбоцитар массани қуйиш керак. Махсус антидоти йўқ.

**Чиқарилиш шакли**

75 мг таблеткалар.

10 таблеткадан контур уяли ўрамда тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга.

**Сақлаш шароити**

Қуруқ жойда, 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

**Яроқлилиқ муддати**

3 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

**Дорихоналардан бериш тартиби**

Рецепт бўйича.

**Ишлаб чиқарувчининг ташкилот номи:**

“Akriti Pharmaceuticals Pvt.Ltd” (Хиндистон).

**Ишлаб чиқарувчи/Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили:**

“RADIKS” МЧЖ

Ўзбекистон Республикаси, 100054, Тошкент ш. Лутфий кўч., 50

тел: (+99871) 273-43-98, факс: (+99871) 273-80-58.