

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Farmakoloji və Farmakopeya Ekspert Şurasının
sədri E.M.Ağayev tərəfindən “12” oktyabr 2021-ci ildə TƏSDİQ EDİLMİŞDİR

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

ZİLT 75 mq örtüklü tabletlər
ZYLLT®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Clopidogrel

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 örtüklü tabletin tərkibində 75 mq klopidogrel (klopidogrel hidrosulfat şəklində)
var.

Köməkçi maddələr: laktoza, mikrokristallik sellüloza, jelatinləşdirilmiş nişasta, makroqol 6000, hidrogenləşdirilmiş gənəgərçək yağı, hipromelloza, titan 4-oksidi (E171), qırmızı dəmir oksidi (E172), talk, propilenqlikol.

Təsviri

Yumru, ikitərəfli qabarıq, çəhrayı rəngdə, örtüklü tabletlər.

Farmakoterapevtik qrupu

Antikoaqulyantlar. Heparin istisna olunmaqla, trombositlərin aqreqasiyasının inhibitorları.
Klopidogrel.

ATC kodu: B01AC04

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Klopidogrel, metabolitlərindən biri trombositlərin aqreqasiyasının inhibitoru olan təsiredici maddənin prodərmanıdır. Klopidogrel CYP2C19 enzimlər vasitəsilə metabolizmə uğrayıb, nəticədə trombositlərin aqreqasiyasını inhibə edən aktiv metabolit əmələ gətirir. Klopidogrelin aktiv metaboliti adenzindifosfatın (ADF) trombositlərin P2Y₁₂ reseptorları ilə birləşməsinə və sonradan ADF-əlaqəli GPIIb/IIIa qlikoprotein kompleksinin aktivləşməsinə selektiv şəkildə inhibə edir ki, bu da, trombositlərin aqreqasiyasının inhibə olunmasına səbəb olur. Trombositlərin aqreqasiyasının tormozlanması qayıtmaz prosesdir və hüceyrələrin bütün həyat sikli müddətində (təxminən 7-10 gün) davam edir, ona görə də trombositlərin normal funksiyasının bərpa olunması onların yenilənmə sürətinə uyğun gəlir. ADF-dən başqa, trombositlərin digər aqonistlər tərəfindən induksiyalaşmış aqreqasiyası da ADF-in təsiri altında trombositlərin güclü aktivləşməsinin blokadaya alınması nəticəsində inhibə olunur.

Aktiv metabolit CYP450 izofermentlərin təsiri altında əmələ gəlir. CYP450 izofermentlərinin bəziləri polimorfizmə malik olması ilə fərqlənə bilər və ya digər dərman vasitələrinin təsiri altında inhibə oluna bilər, ona görə də trombositlərin aqreqasiyasının adekvat dərəcədə inhibə olunması bütün xəstələrdə qeyd edilmir.

Gündə 75 mq təkrar dozalar həтта birinci gündən başlayaraq ADF törədilmiş trombositlərin aqreqasiyasının nəzərəçarpan inhibə olunmasına səbəb olub. İnhibəedici təsir sürətlə güclənmiş və tarazlıq vəziyyətinə 3-7 gündən sonra çatıb. Tarazlı vəziyyət mərhələsində gündə 75 mq dozada müşahidə olunmuş inhibənin orta səviyyəsi 40%-60% təşkil etib. Trombositlərin aqreqasiyası və qanaxmanın müddəti adətən müalicə ləğv olunduqdan 5 gün sonra ilk səviyyəsinə tədricən qayıtıb.

Farmakokinetikası

Sorulması

Gündə 75 mq dozada birdəfəlik və təkrar peroral qəbul etdikdən sonra klopidogrel tez sorulur. Dəyişilməmiş klopidogrelin orta maksimal plazma qatılıqları (75 mq dozada birdəfəlik peroral qəbul etdikdən sonra təxminən 2,2-2,5 nq/ml) istifadədən təqribən 45 dəqiqən sonra qeyd olunub. Klopidogrelin metabolitlərin sidiklə xaric olunmasına nəzərə alaraq sorulma 50% az təşkil etmir.

Paylanması

Klopidogrel və qan dövranında olan onun əsas (qeyri-aktiv) metaboliti insan plazma proteinləri ilə dönmə əlaqələr əmələ gətirir (müvafiq olaraq 98% və 94%). Qatılıqların geniş diapazonunda birləşmə döyülməyib.

Metabolizmi

Klopidogrel qaraciyərdə intensiv metabolizmə uğrayır. Klopidogrel iki əsas yol ilə metabolizə olunur: bir yol esterazalar vasitəlidir və karbon turşusunun qeyri-aktiv törəməsi əmələ gəlməklə (qan dövranında olan metabolitlərin 85%-i) hidrolizə səbəb olur, digər yol isə - P450 müxtəlif sitoxromlar vasitəsilə baş verir. Əvvəlcə klopidogrel 2-okso-klopidogrel aralıq metabolitə qədər metabolizə olunur. 2-okso-klopidogrel aralıq metabolitin sonrakı metabolizmi aktiv metabolitin - klopidogrelin tiol törəməsinin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Fəal metabolit əsasən CYP1A2 izofermentinin köməyi ilə əmələ gəlir, amma onun əmələ gəlməsində eyni zamanda, CYP1A2, CYP2B6 və CYP3A4 də daxil olmaqla, bəzi digər izofermentlər də iştirak edir. Aktiv tiol metabolit trombositlərin reseptorları ilə tez və qayıtmaz birləşərək, trombositlərin aqreqasiyasını inhibə edir.

Aktiv metabolitin C_{max} həm klopidogrelin 300 mq birdəfəlik yükləyici dozəsindən sonra, həm də ki 75 mq dəstəkləyici dozənin qəbulundan sonra 4 gün ərzində 2 dəfə artır. C_{max} istifadədən təqribən 30-60 dəqiqədən sonra müşahidə olunur.

Xaric olunması

Klopidogrelin qəbulundan sonra təxminən 50% sidiklə və təxminən 46% nəcisə istifadədən sonra 120 saat ərzində xaric olunur. 75 mq dozənin birdəfəlik peroral qəbulundan sonra klopidogrelin yarım xaric olma dövrü təxmini 6 saat təşkil edir. Qanda dövr edən əsas (qeyri-aktiv) metabolitin yarım xaric olma dövrü birdəfəlik və təkrar qəbulundan sonra 8 saat təşkil edir.

Farmakogenetikası

CYP2C19 həm aktiv metabolitin, həm də 2-okso-klopidogrel aralıq metabolitin əmələ gəlməsində iştirak edir. Klopidogrelin aktiv metabolitin farmakokinetikası və antitrombotik təsirləri CYP2C19 genotipindən asılı olaraq dəyişir.

CYP2C19*1 alleli funksional metabolizmə tam müvafiqdir, halbuki CYP2C19*2 və CYP2C19*3 allelləri qeyri-funksionaldır. CYP2C19*2 və CYP2C19*3 allelləri avropa (85%) və asiya (99%) ləng metabolizmlərində azalmış funksiyası ilə allellərin böyük hissəsidir. Azalmış metabolizmi və ya metabolizmin olmaması ilə assosiasiya olunmuş digər allellər az-az rast gəlir və onlara CYP2C19*4, *5, *6, *7 və *8 daxildir. Orta və ləng CYP2C19 metabolizmin nəticəsi kimi CYP2C19 allellərin üstünlüyü irq/etnik mənsubiyyətindən asılı olaraq müxtəlif olub.

Ləng metabolizator statusu olan xəstələrdə yuxarıda təsvir olunmuş itmiş funksiyası ilə iki allel olacaq. CYP2C19 ləng metabolizatorun genotiplərinin tezliyi avropalılar üçün təxminən 2%, 4% afrika irqi və 14% çin mənşəlilər üçün müvafiqdir. Xəstənin CYP2C19 genotipini müəyyən etmək üçün testlər mövcuddur.

Ultra-sürətli, sürətli və orta metabolizmlər arasında aktiv metabolitlə ekspozisiyada və trombositlərin aqreqasiyasının inhibə olunmasında (TAİ) nəzərəçarpan fərq müşahidə olunmayıb. Ləng metabolizmlərdə aktiv metabolitlə ekspozisiya sürətli metabolizmlərlə müqayisədə 63-71% aşağı olub. 600 mq/75 mq doza rejiminin istifadəsindən sonra antitrombotik cavab reaksiyası ləng metabolizmlərdə azalmış olub, halbuki orta TAİ (5 mkM ADF) sürətli metabolizmlərin TAİ 39% (24 saat) və 58% (5-ci gün) və orta metabolizmlərin TAİ 37% (24 saat) və 60% (5-ci gün) ilə müqayisədə 24% (24 saat) və 37% (5-ci gün) təşkil etib. Ləng metabolizmlər 600 mq/150 mq rejimində olduğu halda aktiv metabolitlə ekspozisiya 300 mq/75 mq rejimində olan ekspozisiyadan fərqli olaraq daha çox olub. Bundan əlavə TAİ 32% (24 saat) və 61% (5-ci gün) təşkil etib, buda ki 300 mq/75 mq rejimində olan ləng metabolizmlərə nisbətən çox olub, lakin 300 mq/75 mq rejimində olan CYP2C19 metabolizmlərin digər qrupları ilə analoji olub. Bu qrup xəstələr üçün müvafiq doza rejimi müəyyən olunmayıb.

Aktiv metabolitlə ekspozisiya orta metabolizmlərdə 28%, ləng metabolizmlərdə isə - 72% azaldılıb, halbuki trombositlərin aqreqasiyasının inhibəsi (5 mkM ADF) sürətli metabolizmlərlə müqayisədə TAİ müvafiq olaraq 5,9% və 21,4% fərq ilə azaldılıb.

Xüsusi populyasiyalar

Xüsusi qrup populyasiyalarda (qaraciyər və böyrək funksiyasının pozulması olan) klopidogrelin aktiv metabolitin farmakokinetikası məlum deyil.

Böyrək funksiyasının pozulması

Böyrəklərin ağır xəstəliyi olan xəstələrdə (kreatinin klirensi 5-15ml/dəq) klopidogrelin gündə 75mq-lı təkrar dozalarından sonra ADF (adenozindifosfat) ilə törədilmiş trombositlərin aqreqasiyası sağlamlıq

subyektlərə nisbətən zəif olub (25%), lakin qanaxmanın davametmə müddətinin uzanması klopidogrel gündə 75mq dozada almış sağlam subyektlərdə müşahidə olunmuş vaxtı ilə analoji olub. Bundan əlavə klinik mənimsənilməsi bütün xəstələrdə yaxşı olub.

Qaraciyər funksiyasının pozulması

Qaraciyər funksiyasının ağır pozulması olan xəstələrdə 10 gün ərzində klopidogrelin gündə 75mq-lı təkrar dozalarından sonra ADF ilə törədilmiş trombositlərin aqreqasiyası sağlam subyektlərdə müşahidə olunmuş inhibə ilə analoji olub. Hər iki qrupda qanaxmanın davametmə müddətinin orta uzanması həmçinin analoji olub.

İrqi mənsubiyyət

CYP2C19 izofermentinin genlərinin allellərinin geniş yayılması bu izofermentin aralıq və ya aşağı fəallığını şərtləndirən, fərqli irs qruplarının nümayəndələrində fərqli olur. Onların monqoloid irqinin nümayəndələrində yayılması barədə ədəbiyyatda məlumat məhduddur və bu, onlarda işemik ağrılaşmaların inkişafı üçün CYP2C19 izofermentinin genotipləşdirilməsinin qiymətini qiymətləndirməyə imkan vermir.

İstifadəsinə göstərişlər

Aterotrombotik halların ikinci dərəcəli profilaktikası

-miokard infarktından əziyyət çəkən böyükklər (bir neçə gündən 35 günə qədər), işemik insultdan (7 gündən 6 aya qədər) əziyyət çəkən böyük xəstələr və ya periferik arteriyaların diaqnozlaşdırılmış xəstəlikləri olan xəstələr

-kəskin koronar çatışmazlığı sindromundan əziyyət çəkən böyük xəstələr:

- ST seqmentinin yüksəlməsi olmamaqla kəskin koronar çatışmazlığı sindromu (qeyri-stabil stenokardiya və ya Q dişciksiz miokard infarktı), o cümlədən koronar damarların üzərində dəridən müdaxilənin gedişində koronar stent qoyulmuş xəstələrə asetilsalisil turşusu ilə (AST) kombinasiya şəklində
- trombolitik müalicəyə yararlı medikamentoz müalicədə olan xəstələrdə AST ilə kombinasiya şəklində ST seqment yüksəlməklə kəskin miokard infarktı.

Səyrici aritmiya zamanı aterotrombotik və tromboembolik halların profikatikası

- damar xəstəliyinin heç olmasa bir risk amili olan səyrici aritmiyalı böyük xəstələrdə, K vitamininin antoqonistlərinə (KVA) dözümsüzlüyü olan xəstələrdə və qanaxma riski böyük olmayan xəstələrdə aterotrombotik və tromboembolik halların (baş beyin insultu daxil olmaqla) qarşısını almaq üçün AST ilə kombinasiya şəklində.

Əks göstərişlər

Təsiredici maddəyə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıq.

Qaraciyər funksiyasının ağır pozulması.

Kəskin qanaxma, peptik xoradan qanaxma və ya kəllədaxili qansızmalar kimi.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Qanaxmalar və hematoloji pozulmalar

Müalicə zamanı qanaxmaların və arzuolunmaz hematoloji reaksiyaların riski ilə bağlı qanaxmaları göstərən klinik simptomlar əmələ gəldikdə dərhal qanın ümumi analizi və/və ya digər müvafiq analizlər keçirilməlidir ("Əlavə təsiri" bül. bax). Digər antitrombotik vasitələr kimi klopidogrel də travma, cərrahi və ya digər patoloji hallar ilə bağlı güclü qanaxma riskinə məruz qalan xəstələrdə, həmçinin AST, heparin, IIb/IIIa qlipoprotein inhibitorları ilə və ya qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatlarla (QSiƏP) (SOQ-2-nin inhibitorları və ya selektiv serotonin tərs zəbt inhibitorları (SSTZİ), və ya CYP2C19 güclü induktorları, yaxud qəbulu pentoksifillin kimi qanaxmanın inkişaf riski ilə əlaqəli olan digər dərman vasitələri daxil olmaqla) müalicə alan xəstələrdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır. Xəstələri müalicənin ilk həftələrində və/və ya ürəyin üzərində invaziv prosedurlardan sonra və ya cərrahi müdaxilələrdən sonra qanaxmanın (gizli qanaxma daxil olmaqla) hər bir əlamətinin olmasına dair ətraflı yoxlamaq lazımdır. Klopidogrel ilə birlikdə peroral antikoagulyantların istifadəsi tövsiyə olunmur, çünki bu, qanaxmanı gücləndirə bilər ("Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri" bül. bax).

Əgər xəstə selektiv cərrahi əməliyyat olunmalıdırsa və antitrombotik təsir müvəqqəti olaraq arzuolunmazdırsa, klopidogrel qəbulu əməliyyatdan 7 gün əvvəl dayandırılmalıdır. Hər hansı

planlaşdırılmış əməliyyatdan əvvəl və yeni dərman preparatı istifadə etməyə başlamazdan əvvəl xəstələr terapevt və stomatoloqlara klopidogrel qəbulu barədə məlumat verməlidir.

Klopidogrel qanaxmanın davam etmə müddətini uzadır və qanaxmalara meyilli olan patoloji dəyişiklikləri (xüsusən mədə-bağırsaq və gözdaxili) olan xəstələrdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

Xəstələrə məlumat vermək lazımdır ki, Zilt preparatı qəbul etdikdə (ayrılıqda və ya AST ilə kombinasiya şəklində) qanaxmanın dayandırılması üçün daha çox vaxt tələb edilə bilər və onlarda gözlənilməyən (lokalizasiyasına və ya davam etmə müddətinə görə) qanaxmalar əmələ gələrsə, müalicə həkiminə bu barədə məlumat vermək lazımdır.

Trombotik trombotopenik purpura (TTP)

Çox nadir hallarda Zilt preparatının istifadəsindən sonra, bəzən isə qısamüddətli ekspozisiyadan sonra trombotik trombotopenik purpura (TTP) halları qeyd olunub. O, nevroloji dəyişikliklər, böyrəklərin disfunksiyası və ya qızdırma ilə müşayiət olunan trombotopeniya və mikroangiopatik hemolitik anemiya ilə xarakterizə olunur. TTP həyat üçün təhlükəli haldır və plazmaferez daxil olmaqla təcili müalicə tələb edir.

Qazanılmış hemofiliya

Klopidogrel istifadəsindən sonra qazanılmış hemofiliya barədə məlumat verilib. Qanaxma ilə və ya onsuz təcrüd aktivləşdirilmiş qismən tromboplastin vaxtının (aQTV) təsdiq olunmuş uzanması halında qazanılmış hemofiliya müzakirə olunmalıdır. Təsdiq olunmuş qazanılmış hemofiliya diaqnozu olan xəstələrdə klopidogrel qəbulunu ləğv edib, müvafiq müalicə təyin etmək və mütəxəssislərin müşahidəsini təşkil etmək lazımdır.

Kəskin işemik insult

Məlumat olmadığı üçün Zilt preparatı kəskin işemik insulddan sonra ilk 7 gün ərzində tövsiyə olunmur.

Çarpaz allergik hiperhəssaslıq

Xəstələr anamnezdə digər tienopiridinlərə (məsələn, tiklopidin, prasugrel) qarşı hiperhəssaslıq üzrə müayinə olunmalıdır, hiperhəssaslıq olduğu halda xəstələr klopidogrelə müalicə zamanı yüksək həssaslığın əlamətlərinə görə ətraflı yoxlanmalıdır.

Böyrək funksiyasının pozulması

Böyrək funksiyasının pozulması olan xəstələrdə Zilt preparatı ilə müalicə təcrübəsi məhduddur. Buna görə belə xəstələrdə Zilt ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

Qaraciyər funksiyasının pozulması

Orta dərəcəli ağır qaraciyər funksiyasının pozulması və hemorragik diatezə meyilli olan xəstələrdə preparatın istifadə təcrübəsi məhduddur. Bununla bağlı bu populyasiyada Zilt ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

Bəzi köməkçi maddələr barədə mühüm məlumat

Zilt preparatının tərkibində laktoza var. Qalaktozaya dözümsüzlük, Lapp laktaza çatışmazlığı və qlükoza/qalaktozaya malabsorbsiya sindromu kimi nadir irsi problemləri olan xəstələr bu preparatı qəbul etməməlidir.

Bu preparatın tərkibində hidrogenləşdirilmiş gənəgərçək yağı var və o, mədədə pozğunluq və diareya əmələ gətirə bilər.

Pediatrilyada istifadəsi

Uşaqlarda və 18 yaşa qədər yeniyetmələrdə Zilt preparatından istifadənin təsirinliyi və təhlükəsizliyi müəyyən olunmayıb.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Qəbulu qanaxmanın inkişaf riski ilə müşayiət olunan dərman vasitələri: Onların klopidogrelə potensial əlavə təsiri nəticəsində qanaxmanın inkişaf riski yüksək olur. Qəbulu qanaxmanın inkişaf riski ilə müşayiət olunan dərman preparatlarının klopidogrelə birlikdə qəbulu zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Peroral antikoagulyantlar: klopidogrel ilə birlikdə peroral antikoagulyantların istifadəsi tövsiyə olunmur, çünki bu kombinasiya qanaxmanı gücləndirə bilər ("Xüsusi göstərişlər" bül. bax). Baxmayaraq ki, sutkada 75 mq dozada klopidogrel qəbulu varfarindən uzun müddət ərzində müalicə almış xəstələrdə S-varfarinin farmakokinetikasını və beynəlxalq normallaşdırılmış nisbəti (BNN) dəyişdirməyib, klopidogrel və varfarinin birgə istifadəsi hər iki preparatın hemostaza göstərdiyi təsiri görə qanaxma riskini artırır.

IIB/IIIa qlikoproteinin inhibitorları: eyni zamanda IIB/IIIa qlikoprotein inhibitorları qəbul edən xəstələrdə klopidogrel ehtiyatla istifadə olunmalıdır ("Xüsusi göstərişlər" bül. bax).

Asetilsalisil turşusu (AST): AST klopidogrel ilə əlaqədar ADF induksiya olunmuş trombositlərin aqreqasiyasını dəyişdirmir, lakin klopidogrel kollagenlə induksiya olunmuş trombositlərin aqreqasiyasına AST-nin təsirini gücləndirir. Buna baxmayaraq, eyni zamanda gündə 2 dəfə 500 mq dozada AST-nin qəbulu bir sutka ərzində klopidogrelin qəbulu ilə əlaqədar qanaxmanın davam etmə müddətini nəzərəcarpacaq dərəcədə artırmayıb. Klopidogrel və asetilsalisil turşusu arasında farmakodinamik qarşılıqlı təsir mümkündür və bu, qanaxma riskinin yüksəlməsinə səbəb olur. Bununla əlaqədar olaraq, bu preparatların birlikdə istifadəsi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır ("Xüsusi göstərişlər" böl. bax). Buna baxmayaraq, klopidogrel və asetilsalisil turşusu tam bir ilə qədər birlikdə təyin olunub ("Farmakodinamikası" böl. bax).

Heparin: klopidogrel heparinin dozasına düzəliş tələb etməyib və ya heparinin qanın laxtalanmasına göstərdiyi təsirə təsir etməyib. Eyni zamanda heparinin istifadəsi trombositlərin aqreqasiyasına klopidogrelin inhibe edici təsirinə təsir etməyib. Klopidogrel və heparin arasında farmakodinamik qarşılıqlı təsir mümkündür və bu, qanaxma riskinin yüksəlməsinə səbəb olur. Bununla əlaqədar olaraq, bu preparatların birlikdə istifadəsi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır ("Xüsusi göstərişlər" böl. bax).

Trombolitik vasitələr: klopidogrel ilə birlikdə fibrinspesifik və qeyri-fibrinspesifik trombolitik vasitələrin və heparinin istifadəsinin təhlükəsizliyi kəskin miokard infarktı olan xəstələrdə tədqiq olunub. Klinik əhəmiyyətli qanaxmaların tezliyi trombolitik vasitələrin və heparinin AST ilə birgə istifadəsi zamanı müşahidə olunmuş tezliyi ilə analoji olub ("Əlavə təsiri" böl. bax).

Qeyri-steroid iltihab əleyhinə vasitələr (QSİƏV): klopidogrel ilə birlikdə naproksenin istifadəsi mədə-bağırsaq traktından gizli qan itkisini artırır. Lakin digər QSİƏV qarşılıqlı təsiri üzrə klinik tədqiqatlar kifayət qədər olmadığına görə bütün QSİƏV üçün mədə-bağırsaq qanaxmalarının yüksək riskin xas olub-olmaması hal-hazırda məlum deyil. Bununla əlaqədar QSİƏV (o cümlədən SOQ-2 inhibitorların) və klopidogrelin eyni zamanda istifadəsi ehtiyatlıq tələb edir ("Xüsusi göstərişlər" böl. bax).

SSTZİ. SSTZİ trombositlərin fəallaşmasını pozduğu və qanaxmanın inkişaf riskini gücləndirdiyi üçün SSTZİ-nin klopidogrel ilə birlikdə qəbulu zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Eyni zamanda keçirilən digər müalicə:

CYP2C19 induktorları

Klopidogrel qismən CYP2C19 tərəfindən aktiv metabolitinə metabolizə olunduğundan, bu fermentin fəaliyyətini əmələ gətirən dərman vasitələrinin istifadəsi, klopidogrel aktiv metabolitinin dərman səviyyələrinin artması ilə nəticələnə bilər.

Rifampisin, CYP2C19-u güclü şəkildə induksiya edir ki, bu da qanaxma riskini gücləndirə bilən həm klopidogrel aktiv metabolit səviyyəsinin, həm də trombosit inhibasiyasının artmasına gətirib çıxardır. Ehtiyat olaraq, güclü CYP2C19 induktorlarının eyni vaxtda istifadəsindən çəkinilməlidir.

CYP2C19 inhibitorları

Nəzərə alaraq ki, klopidogrel öz aktiv metabolitinə qədər YP2C19 vasitəsilə qismən metabolizə olunur, ehtimal edilir ki, bu enzimin aktivliyini zəiflədən dərman vasitələrin istifadəsi klopidogrelin aktiv metabolitinin dərman qatılıqlarının azalmasına səbəb olacaq. Bu qarşılıqlı təsirin klinik əhəmiyyəti aydın deyil. Ehtiyat tədbir kimi CYP2C19 inhibe edən dərman vasitələrin eyni zamanda istifadəsindən imtina etmək lazımdır.

Sitoxrom P4502C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: CYP2C19 ləng metabolizatorlar olan halda xəstələrdə tövsiyə edilən dozalarda klopidogrelin daha az aktiv metabolitləri əmələ gəlir və o, trombositlərin funksiyasına daha az təsir göstərir. Xəstələrdə CYP2C19 genotipin müayinəsi üçün testlər mövcuddur.

CYP2C19 inhibe edən dərman preparatlara omeprazol və ezomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, virokonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin və efavirenz aiddir.

Proton pompanın inhibitorları (PPI):

Klopidogrel ilə birlikdə sutkada 1 dəfə 80 mq dozada qəbul edilən omeprazol yaxud iki dərman preparatların qəbularası 12-saatlıq fasilə etməklə istifadə aktiv metabolitin ekspozisiyasını 45% (yükləyici doza) və 40% (dəstəkləyici doza) azaldı. Azalma trombositlərin aqreqasiyasının azalması ilə 39% (yükləyici doza) və 21% (dəstəkləyici doza) əlaqədar olub. Ehtimal edilir ki, klopidogrel ilə birlikdə qəbul edilən omeprazol həmçinin aktiv metabolitin ekspozisiyasının azalmasına səbəb olacaq. Önemli kardiovaskulyar hallarda göstərilən bu farmakokinetik (FK)/farmakodinamik (FD) qarşılıqlı təsirin klinik əhəmiyyəti barədə məlumat ziddiyyətli olmuş, və həm müşahidəli, həm də klinik tədqiqatlarda təqdim edilib. Ehtiyat tədbir kimi klopidogrel ilə birlikdə omeprazolu və ya ezomeprazolu ehtiyatla istifadə etmək lazımdır ("Xüsusi göstərişlər" böl. bax).

Metabolitin ekspozisiyasının cüzi azalması pantoprazol və lansoprazolla birlikdə istifadə zamanı müşahidə edilib.

Gündə 1 dəfə 80 mq dozada pantoprazolla müalicə zamanı aktiv metabolitin plazma qatılıqları 20% (yükleyici doza) və 14% (dəstəkləyici doza) azalıb. Bu, trombositlərin aqreqasiyasının orta dərəcəli inhibə olunmasının müvafiq olaraq 15% və 11% azalması ilə müşayiət olunub. Bu nəticələr göstərir ki, klopidogrel pantoprazol ilə birlikdə istifadə oluna bilər.

Antasidlər və H₂-reseptorların blokatorları kimi mədədə turşuluğu azaldan digər dərman vasitələrinin klopidogrelin antitrombositar fəallığına təsir edib-etməməsi barədə sübut yoxdur.

Digər dərman preparatları:

Atenolol və ya nifedipin və ya hər iki maddə ilə birlikdə klopidogrel istifadə olunduqda klinik əhəmiyyətli farmakodinamik qarşılıqlı təsirlər müşahidə olunmayıb. Fenobarbitalın və ya estrogenin eyni zamanda istifadəsi klopidogrelin farmakodinamik aktivliyinə nəzərəçarpan təsir göstərməyib.

Diqoksinin və teofillinin farmakokinetikası klopidogrel ilə birgə istifadə zamanı dəyişilməyib.

Antasid vasitələr klopidogrelin absorpsiyası dərəcəsini dəyişdirməyib.

CYP2C9 vasitəsilə metabolizə olunan fenitoin və tolbutamid klopidogrel ilə birlikdə istifadə oluna bilər.

CYP2C8 izofermentinin substratları olan dərman vasitələri: Göstərilib ki, klopidogrel sağlam könüllülərdə repaqlinidin sistem ekspozisiyasını gücləndirib. Klopidogrel və orqanizmdən əsasən CYP2C8 izofermentinin (məsələn, repaqlinid, paklitaksel) köməyi ilə, onların plazma qatılıqlarının artması riski ilə əlaqədar olaraq, metabolizm yolu ilə xaric olan dərman vasitələrinin birlikdə qəbulu zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Gücləndirilmiş antiretrovirus terapiyası (ART): Gücləndirilmiş antiretrovirus terapiyası (ART) ilə müalicə olunan İİV xəstələrində yüksək damar hadisələri riski altındadır.

Ritonavir və ya kobisistat ilə gücləndirilmiş ART ilə müalicə qəbul edən İİV xəstələrində əhəmiyyətli dərəcədə azalmış trombosit inhibisiyası göstərilmişdir. Bu araşdırılmış nəticələrin klinik əhəmiyyəti qeyri-müəyyən olsa da, ritonavirlə gücləndirilmiş ART ilə müalicə olunan, maneə törədildikdən sonra yenidən oklüziv hadisələr yaşayan və ya klopidogrel yükləmə müalicəsi cədvəli altında trombotik hadisələrə məruz qalan İİV-ə yoluxmuş xəstələrin spontan məlumatları var. Klopidogrel və ritonavirin eyni vaxtda istifadəsi ilə orta trombosit inhibisiyası azaldıla bilər. Bu səbəbdən klopidogrelin gücləndirilmiş ART-nin müalicələri ilə eyni vaxtda istifadəsi dayandırılmalıdır.

Digər P2Y₁₂ inhibitorlarında olduğu kimi, opioid aqonistlərin eyni vaxtda qəbulu, yavaş-yavaş mədə ifrazatı səbəbindən klopidogrelin absorpsiyasını gecikdirmək və azaltmaq potensialına malikdir. Klinik əhəmiyyəti məlum deyil. Morfin və ya digər opioid aqonistlərin eyni vaxtda qəbulu tələb olunan kəskin koronar sindromlu xəstələrində parenteral antitrombosit agentin istifadəsini nəzərdən keçirin.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik zamanı klopidogrelin təsiri barədə klinik məlumatlar olmadığı üçün hamiləlik zamanı ehtiyat tədbir kimi klopidogrel istifadə olunmamalıdır.

Klopidogrelin ana südü ilə xaric olması məlum deyil. Klinikaönu tədqiqatlar göstərib ki, klopidogrel ana südüə nüfuz edir. Zilt preparatı ilə müalicə zamanı ana südü ilə qidalandırmanı dayandırmaq tövsiyə olunur.

Fertillik

Klinikaönu tədqiqatlarda klopidogrelin fertilliyə təsiri sübut olunmayıb.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Bəzən başgicəllənmə və ya çox nadir hallarda digər əlavə təsirlər meydana çıxma bildiyinə görə avtomobili və mexanizmləri idarə edərkən, preparat ehtiyatla qəbul olunmalıdır.

İstifadə qaydası və dozası

Daxilə qəbul edilir. Qida qəbulundan asılı olmayaraq istifadə edilir.

Böyükələr və yaşlı xəstələr

Klopidogrel sutkada 1 dəfə 75 mq dozada qəbul olunur.

Kəskin koronar çatışmazlığı sindromundan əziyyət çəkən xəstələr:

- ST seqmetinin yüksəlməsi olmamaqla kəskin koronar çatışmazlığı sindromunun (qeyri-stabil stenokardiya və ya Q dıçiksiz miokard infarktı): klopidogrelle müalicəsi 300 mq birdəfəlik

yükləyici doza ilə başlanmalı, sonra isə sutkada 1 dəfə 75mq doza ilə davam etdirilməlidir (sutkada 75-325 mq asetilsalisil turşusu ilə birlikdə). AST-nin daha yüksək dozalarından istifadə qanaxma riskinin yüksəlməsinə səbəb olduğu üçün, tövsiyə edilir ki, AST-nin dozası 100 mq-dan çox olmamalıdır. Müalicənin optimal davam etmə müddəti formal olaraq müəyyən olunmayıb. Klinik tədqiqatların nəticələrinə əsaslanaraq preparat 12 aya qədər istifadə edilə bilər, maksimal müsbət təsir müalicədən 3ay sonra müşahidə edilir.

- ST segment yüksəlməklə kəskin miokard infarktı: klopidogrel 75 mq birdəfəlik sutkalıq dozada qəbul olunmalıdır, müalicə AST və digər trombolitik vasitələrlə birlikdə və ya onlarsız 300 mq yükləyici doza ilə başlanılır. Kombinə olunmuş müalicə simptomlar əmələ gəldikdən sonra mümkün qədər tez başlanmalı və heç olmasa 4 həftə ərzində davam etdirilməlidir. Klopidogrelə AST-nin kombinasiyası ilə müalicənin müsbət təsiri 4 həftədən sonra bu xəstəlik zamanı tədqiq olunmayıb ("Farmakodinamikası" bül. bax).
- Səyrici aritmiyası olan xəstələrə klopidogrel 75 mq birdəfəlik sutkalıq dozada təyin olunmalıdır. Müalicəyə AST-nin qəbulu ilə başlamaq (sutkada 75-100 mq) və klopidogrel ilə kombinasiya şəklində onun istifadəsini davam etmək lazımdır ("Farmakodinamikası" bül. bax).

Əgər doza qəbulu unudularsa

- dərmanın qəbulunun adi planlaşdırılmış vaxtından sonra 12 saatdan az keçibsə: xəstələr dozanı dərhal qəbul etməli və bundan sonra növbəti dozanı dərmanın qəbulunun adi planlaşdırılmış vaxtında qəbul etməlidirlər.

- 12 saatdan çox keçibsə: xəstələr növbəti dozanı dərmanın qəbulunun adi planlaşdırılmış vaxtında qəbul etməli, lakin buraxılmış dozanı əvəz etmək üçün ikiqat doza qəbul etməməlidirlər.

Böyrək funksiyasının pozulması

Böyrək funksiyasının pozulması olan xəstələrdə müalicə təcrübəsi məhduddur ("Xüsusi göstərişlər" bül. bax).

Əlavə təsirləri

Qanaxmalar həm klinik tədqiqatlarda, həm də ki postmarketinq dövründə (əsasən müalicənin ilk ayında qeydə alınmış) qeydə alınmış ən tez-tez baş verən reaksiyadır.

Klinik tədqiqatlarda qeyd olunmuş və ya spontan məlumatlarda təqdim edilmiş arzuolunmaz reaksiyalar aşağıda göstərilir:

Tez-tez ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- hematoma və travmatik əzilmə
- burun qanaxması
- mədə-bağırsağ qanaxması, diareya, qarında ağrı, dispepsiya
- punksiya baş verən nahiyədə qanaxma, qançırıqlar

Bəzən ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- trombositopeniya, leykopeniya, eozinofiliya
- kəllədaxili qanaxma (letal nəticələnən bir neçə hallar barədə məlumat verilib), baş ağrısı, paresteziya, başgicəllənmə
- gözlərə qansızma (konyuktival, okulyar, retinal)
- mədə və 12 barmaq bağırsağın xorası, qastrit, qusma, ürəkbulanma, qəbizlik, meteorizm
- səpgilər, qaşınma, dəridə qansızmaları (purpura)
- hematuriya
- qanaxma müddətinin uzanması, neytrofilin sayının azalması, trombositlərin sayının azalması

Nadir ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- neytropeniya, o cümlədən ağır
- vertiqo (vestibulyar başgicəllənmə)
- retroperitoneal qanaxma
- ginekomastiya

Çox nadir ($< 1/10000$)

- trombotik trombositopenik purpura (TTP), aplastik anemiya, pansitopeniya, aqranulositoz, ağır trombositopeniya, qranulositopeniya, anemiya-zərdab xəstəliyi, anafilaktoid reaksiyaları
- hallyusinasiyalar, şüurun qarışığı
- dadbilmə hissinin pozulması, agevziya
- ağır qanaxma, əməliyyat yarasından qanaxma, vaskulit, hipotenziya

-respirator traktından qanaxmalar (qan hayxırması, ağciyər qan axması), bronxospazm, interstisial pnevmonit
-mədə-bağırsaq və retroperitonel qanaxmalar letal nəticə ilə, pankreatit, kolit (o cümlədən xorali və limfositar), stomatit
-kəskin qaraciyər çatışmazlığı, hepatit, qaraciyər funksiyasının analizlərinin patoloji göstəriciləri
-bullöz dermatit (toksik epidermal nekroliz, Stivens-Conson sindromu, çoxformalı eritema, kəskin ümumiləşmiş ekzantematoz pustulez (KÜEP)), angioedema, eritematoz səpgi, övrə, ekzema və yastı dəmrov
-skelet-əzələ qanaxmaları (hemartroz, artrit, artralgiya, mialgiya)
-qlomerulonefrit, qanda kreatinin səviyyəsinin yüksəlməsi
-qızdırma
Məlum deyil (mövcud olan məlumatlara əsasən qiymətləndirmək mümkün olmur)
-qazanılmış hemofiliya
-eozinofil pnevmoniya
-tienoropiridinə qarşı çarpaz hiperhəssaslıq dərman reaksiyası (*məsələn, tiklopidin, prasuqrel*)
-çarpaz hiperhəssaslıq dərman reaksiyası, eozinofiliya və sistem simptomlarla dərman səpgisi (DRESS)
-klopidogrelə qarşı hiperhəssaslıq reaksiyaları ilə şərtlənən Kounis sindromu (vazopastik allergik stenokardiya/allergik miokard infarktı)
- ağır hipoplakemiyanın inkişafına səbəb ola biləcək avtoimmun insulin sindromu, xüsusilə də, DRA4 subnövlü HLA olan xəstələrdə (ən çox yaponlarda təsadüf edilir)

Doza həddinin aşılması

Simptomları: klopidogrelin qəbulundan sonra doza həddinin aşılması qanaxmaların davam etmə müddətinin uzanmasına və qanaxmaların sonrakı ağırlaşmalarına gətirə bilər.

Müalicəsi: qanaxma baş verdikdə müvafiq müalicə tələb oluna bilər. Klopidogrelin farmakoloji aktivliyinə qarşı antidot yoxdur. Əgər uzanmış qanaxma vaxtına təcili düzəliş lazım gələrsə, trombositlərin transfuziyası klopidogrelin təsirini aradan qaldıra bilər.

Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Saxlanma şəraiti

25°C-dən yüksək olmayan temperaturda, rütubətdən qorumaq üçün original qablaşmada saxlamaq lazımdır.

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Buraxılış forması

Örtüklü tabletlər, 75 mq.

7 tablet, blisterdə. 4 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

KRKA, d.d., Novo mesto, Sloveniya.

Azərbaycanda Nümayəndəlik

Xocalı Prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99450) 264 29 27.