

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
20\_\_ ж. «\_\_» \_\_\_\_\_  
№ \_\_\_\_\_ бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

Клопидогрель - Тева, 75 мг, қабықпен қапталған таблеткалар

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

2.1 Жалпы сипаттамасы

Клопидогрел

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* – клопидогрела бисульфаты 97,87 мг (75,00 мг клопидогрелге баламалы)

*Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар* – сусыз лактоза 78.13 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-бөлімнен қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Қабықпен қапталған таблеткалар.

Дөңгелек пішінді, екі беті дөңес, қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған, бір жағында «I» нақыштамасы бар таблеткалар.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ**

#### **4.1 Қолданылуы**

*Ересек пациенттерге*

*Атеротромбоздық асқынулардың қайталама алдын алу*

- миокард инфарктісімен (бірнеше күннен 35 күннен аз уақытқа дейін), ишемиялық инсультпен (7 күннен 6 айдан аз уақытқа дейін) ауыратын пациенттерге немесе шеткергі артериялардың диагноз қойылған ауруы бар пациенттерге

- жедел коронарлық синдромнан зардап шегетін пациенттерге ST сегментінің көтерілуінсіз жедел коронарлық синдром (тұрақсыз стенокардия немесе Q тісшесінсіз миокард инфарктісі), оның ішінде тері арқылы коронарлық араласу барысында стенттеуге ұшыраған пациенттерге, ацетилсалицил қышқылымен (АСҚ) біріктірілімде;

- тромболитикалық ем көрсетілген дәрі-дәрмекпен емделген пациенттерде АСҚ-мен біріктірілімде ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісі;  
*Жүрекшелер фибрилляциясы (жыбырлақ аритмия) кезінде атеротромбоздық және тромбоземболиялық оқиғалардың алдын алу*

- жүрекшелер фибрилляциясы (атриальды фибрилляциясы) бар, К дәруменінің антагонистерімен (КДА) емдеуге жарамсыз және қан кету қаупі төмен тамырлы оқиғалар қаупінің кемінде бір факторы бар пациенттерге, клопидогрел АСҚ-мен

біріктірілімде инсультты қоса алғанда, атеротромбоздық және тромбоземболиялық оқиғалардың алдын алу үшін көрсетілген.

*Орташа қауіптен жоғары қауіпке дейін транзиторлы ишемиялық шабуылы (ТИШ) немесе кіші ишемиялық инсульті (ИИ) бар пациенттерге клопидогрел ацетилсалицил қышқылымен біріктірілімде көрсетілген*

- ТИШ немесе ИИ 24 сағат ішінде орташадан жоғары қауіпке (ABCD2<sup>1</sup>  $\geq 4$  шкаласы) дейінгі ТИШ немесе шағын ИИ (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) бар пациенттерге

## 4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

### Дозалау режимі

Ересектер мен егде жастағы пациенттерге Клопидогрель-Тева бір реттік 75 мг дозада тағайындалады.

*Жедел коронарлық синдроммен ауыратын пациенттерге:*

- *ST сегментінің көтерілуінсіз жедел коронарлық синдром* (тұрақсыз стенокардия немесе Q тісшесінсіз миокард инфарктісі): клопидогрелмен емдеуді 300 мг немесе 600 мг бір реттік жүктеме дозасымен бастау керек. 600 мг жүктеме дозасы тері арқылы коронарлық араласу болжанған кезде 75 жасқа дейінгі пациенттерде қарастырылуы мүмкін. Клопидогрелмен емдеуді тәулігіне бір рет 75 мг дозада жалғастыру керек (тәулігіне 75-325 мг дозада ацетилсалицил қышқылымен). АСК жоғары дозалары қан кету қаупінің жоғарылауымен байланысты болғандықтан, АСК дозасын 100 мг асырмау ұсынылады. Емдеудің оңтайлы ұзақтығы ресми түрде анықталмаған. Клиникалық зерттеулердің деректері препаратты 12 айға дейін қолдануға негіз болады, ең жоғары оң әсер 3 ай емдеуден кейін байқалады.

- *ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісі*: клопидогрелді АСК және басқа тромболитикалық құралдармен біріктіріп немесе онсыз 300 мг жүктеме дозасынан бастап 75 мг бір реттік тәуліктік дозада қабылдау керек. 75 жастан асқан науқастарда клопидогрелмен емдеуді жүктеме дозасыз бастау керек. Біріктірілген емді симптомдар пайда болғаннан кейін мүмкіндігінше ертерек бастаған және кем дегенде 4 апта бойы жалғастырған жөн. Бұл жағдайда клопидогрелдің АСК-мен біріктірілімімен 4 аптадан артық емдеудің оң әсері зерттелмеген.

*Орташадан жоғары қауіпке дейінгі ТИШ (ABCD2  $\geq 4$  шкаласы) немесе шағын ИИ (NIHSS  $\leq 3$ ) бар ересек пациенттерге клопидогрелдің 300 мг жүктеме дозасын, содан кейін тәулігіне бір рет 75 мг клопидогрелді және АСК (тәулігіне бір рет 75-100 мг) тағайындау керек. Клопидогрелмен және АСК-мен емдеуді транзиторлық ишемиялық атакадан немесе шағын ишемиялық инсульттен кейін 24 сағат ішінде бастаған және кейіннен антитромбоцитарлық монотерапиямен 21 күн бойы жалғастырған жөн.*

*Жүрекше фибрилляциясы бар пациенттерге* клопидогрелді тәуліктік бір реттік 75 мг дозада тағайындау керек. АСК қабылдауды (тәулігіне 75-100 мг) клопидогрелмен біріктірілімде бастау және жалғастыру керек.

Егер дозаны өткізіп алса:

- дәріні қабылдаудың әдеттегі жоспарланған уақытынан кейін 12 сағаттан аз уақыт өтсе: науқастар дозаны дереу қабылдауы керек және осыдан кейін келесі дозаны дәріні қабылдаудың әдеттегі жоспарланған уақытында қабылдау керек
- 12 сағаттан астам уақыт өтті: науқастар келесі дозаны дәріні әдеттегі жоспарланған қабылдау кезінде қабылдауы керек, бірақ қос дозаны қабылдауға болмайды.

<sup>1</sup> Жасы, артериялық қысым, клиникалық ерекшеліктері, ұзақтығы және қант диабеті диагнозы

<sup>2</sup> Ұлттық денсаулық институтының инсульт шкаласы

## Пациенттердің ерекше топтары

### *Балалар*

Клопидогрелді балаларға тағайындауға болмайды, өйткені препаратты 18 жасқа дейінгі балаларда қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

### *Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Геморрагиялық диатез болуы мүмкін, бауыр функциясының ауырлығы орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерде клопидогрелді қолдану тәжірибесі шектеулі.

### *Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде клопидогрелді қолдану тәжірибесі шектеулі.

### **Қолдану тәсілі**

Ішке қабылдау үшін. Тамақтануға қарамастан қабылдауға болады

### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- әсер етуші затқа немесе 6.1-бөлімде берілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бауыр функциясының ауыр бұзылуы
- жедел қан кету (асқазан ойықжарасы, бассүйекшілік қан құйылу)
- галактозаға төзбеушілік, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
- жүктілік және бала емізу кезеңі
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер

### **4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары**

#### *Қан кетулер және гематологиялық бұзылулар*

Емдеу кезінде қан кету және гематологиялық жағымсыз реакциялар қаупіне байланысты, қан кетудің ықтимал дамуын көрсететін кез келген клиникалық симптомдар пайда болған кезде дереу қан талдауын және/немесе басқа да тиісті талдауларды жүргізу қажет. Басқа да тромбозға қарсы дәрілер сияқты, клопидогрелді жарақат, хирургиялық араласу немесе басқа да патологиялық жағдайлар кезінде қан кету қаупі жоғары пациенттерде, сондай-ақ ацетилсалицил қышқылын, гепаринді, Пв/Ша гликопротеин тежегіштерін, ЦОГ-2 тежегіштерін, серотонинді қайта қармаудың селективті тежегіштерін (СҚҚСТ), СҮР2С19 изоферментінің қуатты индукторларын немесе пентоксифиллин сияқты қан кету қаупімен байланысты басқа дәрілік заттарды қоса алғанда, қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды (КҚСП) қабылдайтын пациенттерде сақтықпен қолдану керек. Жасырын қан кетулерді қоса алғанда, әсіресе емдеудің алғашқы апталарында және/немесе жүрекке жасалатын инвазиялық емшаралардан немесе хирургиялық араласудан кейін пациенттерді қан кетудің кез келген ықтимал белгілері тұрғысынан мұқият бақылау қажет. Клопидогрелді пероральді антикоагулянттармен бірге қолдану ұсынылмайды, себебі бұл қан кету қарқындылығын арттыруы мүмкін.

Егер пациентке жоспарлы хирургиялық араласу жоспарланса және тромбозға қарсы әсердің болмағаны керек болса, клопидогрелді қабылдауды операциядан 7 күн бұрын тоқтату керек. Кез келген жоспарланған хирургиялық араласудың алдында немесе кез келген жаңа дәрілік препаратты қабылдаудың алдында пациенттер дәрігерлер мен стоматологтарға клопидогрелді қабылдайтыны туралы айтуы керек. Клопидогрел қан кету уақытын ұзартады және қан кетудің (әсіресе асқазан-ішек және көзішілік) дамуына бейім аурулары бар пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс.

Сондай-ақ, пациенттерге клопидогрелді (жеке өзін немесе ацетилсалицил қышқылымен біріктірілімде) қолданған кезде қан кетуді тоқтату үшін көбірек уақыт қажет болуы мүмкін екенін және егер оларда әдеттен тыс (орналасуы немесе ұзақтығы бойынша) қан кету пайда болса, өз емдеуші дәрігеріне хабарлау қажет екенін айту керек.

ST сегментінің көтерілуінсіз жедел коронарлық синдромы бар пациенттерге және осы жас тобында қан кету қаупінің жоғарылауына байланысты  $\geq 75$  жастағы пациенттерге клопидогрелдің 600 мг екпінді дозасын қолдану ұсынылмайды.

#### *Тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП)*

Клопидогрелді қолданғаннан кейін өте сирек, кейде қысқа курстан кейін тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП) жағдайлары тіркелді. Ол неврологиялық симптоматикамен, бүйрек дисфункциясымен немесе қызбамен бірге жүретін тромбоцитопениямен және микроангиопатиялық гемолиттік анемиямен сипатталады. ТТП плазмаферезді қоса алғанда, шұғыл емдеуді талап ететін ықтимал өлімге әкелетін жағдай болып табылады.

#### *Жүре пайда болған гемофилия*

Клопидогрелді қолданғаннан кейін жүре пайда болған гемофилияның дамуы туралы мәліметтер бар. Қан кетумен немесе онсыз ішінара белсендірілген тромбопластин уақытының (ІБТУ) оқшау ұзаруы расталған жағдайларда жүре пайда болған гемофилияның жоқтығына көз жеткізу керек. Жүре пайда болған гемофилия диагнозы қойылған пациенттер мамандардың қадағалауында және емдеуінде болуы тиіс, ал клопидогрелді тоқтату керек.

#### *Жақында болған ишемиялық инсульт*

- Терапияның басталуы
  - Жедел шағын ИИ немесе ТИШ орташадан жоғары қауіпке дейінгі пациенттерде қос антиромбоциттік емді (клопидогрел және АСК) транзиторлық ишемиялық атака немесе шағын ишемиялық инсульт басталғаннан кейін 24 сағаттан кешіктірмей бастау керек.
  - Анамнезінде жедел шағын ИИ немесе бассүйекішілік қан кетумен орташадан жоғары қауіпке дейінгі ТИА (жарақаттық емес) бар пациенттерде қысқа мерзімді қос антиромбоциттік терапияның "пайда-қауіп" арақатынасын бағалауға қатысты деректер жоқ.
  - Елеулі ИИ бар пациенттерде клопидогрел монотерапиясын инсульттен кейін алғашқы 7 күннен соң ғана бастау керек.
- Елеулі ИИИ (NIHSS  $>4$ ) бар пациенттер  
Деректердің болмауына байланысты қос антиромбоциттік терапияны қолдану ұсынылмайды.
- Араласу жасалу керек немесе жоспарланған пациенттерде орташадан жоғары қауіпке дейінгі жақында болған шағын ИИ немесе ТИА  
Каротидті эндартерэктомиямен немесе тамырішілік тромбэктомиямен емдеу көрсетілген пациенттерде немесе тромболизис немесе антикоагулянттық терапия жоспарланған пациенттерде қос антиромбоциттік терапияны пайдалануды қолдайтын деректер жоқ. Мұндай жағдайларда қос антиромбоциттік терапия ұсынылмайды.

#### *P450 2C19(CYP2C19) цитохромы*

Фармакогенетикасы: CYP2C19 баяу метаболиторлары болып табылатын пациенттерде клопидогрелді ұсынылған дозаларда қолданғанда клопидогрелдің белсенді метаболиті азырақ түзіледі және ол тромбоциттердің функциясына аз әсер етеді. Пациенттердің CYP2C19 генотипін анықтауға арналған тесттер бар.

Клопидогрел өзінің белсенді метаболитіне дейін CYP2C19 есебінен ішінара метаболизденетіндіктен, осы ферменттің белсенділігін тежейтін дәрілік заттарды қолданған кезде клопидогрелдің белсенді метаболиті деңгейінің төмендеуін күту

керек. Бұл өзара әрекеттесудің клиникалық маңыздылығы анықталмаған. Сақтандыру шарасы ретінде клопидогрелмен бір мезгілде күшті немесе орташа СҮР2С19 тежегіштерін қолдануға болмайды.

СҮР2С19 белсенділігін индукциялайтын дәрілік заттарды қолдану клопидогрелдің белсенді метаболиті деңгейінің жоғарылауына және қан кетудің туындау қаупінің артуына әкелуі мүмкін деп күтілуде. Сақтандыру шарасы ретінде клопидогрелді СҮР2С19 қуатты индукторларымен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

#### *СҮР2С8 субстраттары*

Клопидогрелді СҮР2С8 субстраты болып табылатын препараттармен бір мезгілде қолданғанда, сақ болу қажет.

#### *Тиенопиридиндер арасындағы айқаспалы реакциялар*

Тиенопиридиндер арасында айқаспалы реактивтілік туралы хабарламалардың болуына байланысты пациенттерді анамнезінде клопидогрел, тиклопидин, празугрел сияқты тиенопиридиндерге аса жоғары сезімталдықтың болуына тексеру қажет. Тиенопиридиндер бөртпе, ангионевроздық ісіну немесе тромбоцитопения және нейтропения сияқты айқаспалы гематологиялық реакциялар сияқты жеңіл және ауыр аллергиялық реакцияларды тудыруы мүмкін. Анамнезінде кез келген тиенопиридинге аллергиялық реакциясы және/немесе гематологиялық реакциясы бар пациенттерде өзге тиенопиридинге осындай немесе басқа реакцияның даму қаупі жоғары болуы мүмкін. Тиенопиридиндерге белгілі аллергиялық реакциясы бар пациенттерде аса жоғары сезімталдық симптомдарына мониторинг жүргізу ұсынылады.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Бүйрек функциясы бұзылған науқастарды клопидогрелмен емдеу тәжірибесі шектеулі. Сондықтан, мұндай науқастар жағдайында Клопидогрель-Тева препаратын сақтықпен қолданылуы керек.

#### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Препаратты геморрагиялық диатезге бейім, бауыр функциясының ауырлығы орташа дәрежеде бұзылған науқастарға қолдану тәжірибесі шектеулі. Осыған байланысты, осы популяцияда Клопидогрель-Тева препараты сақтықпен қолданылуы керек.

#### *Қосымша заттар*

Клопидогрель-Тева құрамында лактоза бар. Галактозаның сирек тұқым қуалайтын төзімділігі бұзылған, Лапп лактаза тапшылығы және глюкоза мен галактозаның мальабсорбция синдромы бар науқастарға бұл препаратты қабылдауға болмайды.

### **4.5 Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

*Қолданылуы қан кетудің даму қаупімен байланысты дәрілік заттар.* Ықтимал аддитивті әсерге байланысты қан кетудің даму қаупі жоғары. Клопидогрелді қан кету қаупін арттыратын дәрілік заттармен бір мезгілде қабылдауды сақтықпен жүргізген жөн.

*Пероральді антикоагулянттар:* клопидогрелді және пероральді антикоагулянттарды бір мезгілде қолдану ұсынылмайды, өйткені қан кету қарқындылығы артуы мүмкін. Тәулігіне 75 мг дозада клопидогрелді қолдану варфаринмен ұзақ ем қабылдап жүрген пациенттерде S-варфариннің фармакокинетикасына немесе ХҚҚ (халықаралық қалыпқа келтірілген қатынас) әсер етпейтініне қарамастан, клопидогрелді варфаринмен бір мезгілде қолдану екі препараттың гемостазына тәуелсіз әсерінен қан кету қаупін арттырады.

*ІІв/ІІа гликопротеин тежегіштері:* клопидогрелді ІІв/ІІа гликопротеин тежегіштерімен қатар ем қабылдайтын пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

*Ацетилсалицил қышқылы (АСҚ):* АСҚ тромбоциттердің АДФ-индукцияланған агрегациясының клопидогрелмен жанама тежелуін өзгертпейді, бірақ клопидогрел АСҚ-ның тромбоциттердің коллаген-индукцияланған агрегациясына әсерін күшейтеді. Алайда тәулігіне 2 рет 500 мг АСҚ бір мезгілде қолдану клопидогрелді қабылдаудан туындаған қан кету уақытының едәуір ұлғаюына әкеп соқпады. Клопидогрел мен АСҚ арасында фармакодинамикалық өзара әрекеттесу болуы мүмкін, бұл қан кету қаупінің ұлғаюына әкелуі мүмкін, сондықтан осы біріктірілімді сақтықпен қолдану керек. Дегенмен, пациенттер бір жылға дейін клопидогрелмен және АСҚ-мен біріктірілген ем қабылдады.

*Гепарин:* дені сау еріктілерде клопидогрелді бір мезгілде қолдану гепарин дозасын өзгерту немесе гепариннің коагуляцияға әсерін өзгерту қажеттігіне әкеп соқпады. Гепаринді бір мезгілде қолдану клопидогрелден туындаған тромбоциттер агрегациясының тежелуіне әсер етпейді. Клопидогрел мен гепарин арасында фармакодинамикалық өзара әрекеттесу болуы мүмкін, бұл қан кетудің жоғары қаупіне әкеледі. Сондықтан осы препараттарды бір мезгілде сақтықпен қолдану керек.

*Тромболитиктер:* жедел миокард инфарктісі бар пациенттерде клопидогрелді, фибрин-спецификалы немесе фибрин-спецификалы емес тромболитикалық дәрілер мен гепариндерді бір мезгілде қолданудың қауіпсіздігі бағаланды. Клиникалық мәнді қан кетулердің жиілігі тромболитикалық дәрілер мен гепаринді АСҚ-мен бірге бір мезгілде қолданғанда байқалатынға ұқсас болды.

*Қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП):* сау еріктілерде клопидогрел мен напроксенді бір мезгілде қолдану асқазан-ішек жолдары арқылы жасырын қан жоғалтуды арттырды. Алайда, басқа ҚҚСП-мен өзара әрекеттесудің клиникалық зерттеулерінің болмауына байланысты, қазіргі уақытта барлық ҚҚСП-мен асқазан-ішектен қан кету қаупінің жоғарылығы анықталған жоқ. Осылайша, ЦОГ-2 тежегіштері мен клопидогрелді қоса алғанда, ҚҚСП сақтықпен қолданылуы тиіс.

*Серотонинді қайта қармаудың селективті тежегіштері (СҚҚСТ):* серотонинді қайта қармаудың селективті тежегіштері тромбоциттердің белсенуіне әсер ететіндіктен және қан кету қаупін арттыратындықтан, оларды клопидогрелмен бір мезгілде қолдану сақтықпен жүргізілуі тиіс.

#### Басқа қатар жүретін терапия

*СYP2C19 изоферментінің индукторлары:* клопидогрел СYP2C19 изоферментінің есебінен ішінара белсенді метаболитке дейін метаболизденетіндіктен, осы ферменттің белсенділігін индукциялайтын дәрілік препараттарды қолдану кезінде клопидогрелдің белсенді метаболиті концентрациясының жоғарылауын күту керек. Рифампицин СYP2C19 изоферментінің қуатты индукторы бола отырып, клопидогрелмен бір мезгілде қолданғанда клопидогрелдің белсенді метаболиті концентрациясының ұлғаюына да, тромбоциттердің тежелуіне де алып келеді, бұл қан кетудің туындау қаупін арттыруы мүмкін. Сақандыру шарасы ретінде СYP2C19 изоферментінің қуатты индукторларын және клопидогрелді бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

*СYP2C19 изоферментінің тежегіштері:* клопидогрел СYP2C19 изоферментінің есебінен ішінара белсенді метаболитке дейін метаболизденетіндіктен, осы ферменттің белсенділігін тежейтін дәрілік препараттарды қолданғанда клопидогрелдің белсенді метаболиті концентрациясының төмендеуін күту керек. Бұл өзара әрекеттесудің клиникалық маңыздылығы анықталмаған. Сақандыру шарасы ретінде клопидогрелмен бір мезгілде қуатты немесе орташа СYP2C19 тежегіштерін қолдануға болмайды. СYP2C19 изоферментінің күшті және орташа тежегіштері омепразол және эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид,

вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин және эфавиренз болып табылады.

*Протонды помпаның тежегіштері:* бір уақытта клопидогрелмен немесе екі препаратты қабылдау арасындағы 12 сағаттық аралықпен тәулігіне 1 рет 80 мг дозада қабылданған омепразол белсенді метаболиттің экспозициясын 45% - ға (жүктемелік доза) және 40% - ға (демеуші доза) төмендетті, бұл ретте тромбоциттер агрегациясының тежелуі тиісінше 39%-ға және 21%-ға азайды. Эзомепразолдың клопидогрелмен ұқсас әрекеттесуі күтіледі. Сақтандыру шарасы ретінде клопидогрел мен омепразолды немесе эзомепразолды бір мезгілде қолдануға болмайды.

Пантопразолмен немесе лансопразолмен бір мезгілде қолданғанда метаболит экспозициясының аз білінетін төмендеуі байқалды. Плазмадағы белсенді метаболиттің концентрациясы тәулігіне 1 рет 80 мг дозада пантопразолмен бір мезгілде қолданғанда 20% - ға (жүктемелік доза) және 14% - ға (демеуші доза) төмендетілді. Бұл тромбоциттер агрегациясының орташа тежелуінің тиісінше 15% және 11% төмендеуімен қатар жүрді. Демек, клопидогрелді пантопразолмен бір мезгілде қолдануға болады.

H<sub>2</sub>-рецепторлардың блокаторлары немесе антацидтер сияқты асқазандағы қышқылдықты төмендететін басқа дәрілік препараттар клопидогрелдің антитромбоциттік белсенділігіне әсер ететіндігі туралы деректер жоқ.

*Күшейтілген антиретровирустық терапия (АРТ):* ритонавирмен немесе кобицистатпен күшейтілген антиретровирустық терапия (АРТ) алатын АИТВ-инфекцияланған пациенттерде тромбоциттер агрегациясы тежелуінің бәсеңдеуі көрсетілді. Алынған нәтижелердің клиникалық маңыздылығы түпкілікті расталмағанымен, алынған спонтанды хабарламаларда эндоваскулярлық реканализациядан кейін қайта окклюзия жағдайлары байқалған немесе клопидогрелдің жүктемелік дозасын қолдану кезінде тромбоздық оқиғаларды бастан өткерген күшейтілген АРТ алатын АИТВ-инфекцияланған пациенттер сипатталды. Клопидогрелдің әсері және тромбоциттерді тежеу көрсеткіштерінің орташа деңгейі ритонавирмен бір мезгілде қолданғанда төмендеуі мүмкін. Жоғарыда айтылғандарға сүйене отырып, клопидогрелді күшейтілген АРТ-пен бір мезгілде тағайындаудан аулақ болу керек.

*Басқа дәрілік препараттар:* мүмкін болатын фармакодинамикалық және фармакокинетикалық өзара әрекеттесуді зерттеу мақсатында клопидогрелмен және бір мезгілде тағайындалатын басқа да препараттармен бірқатар басқа клиникалық зерттеулер жүргізілді. Клопидогрел атенололмен, нифедипинмен немесе осы екі препаратпен бірге бір мезгілде қолданылған кезде клиникалық маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер байқалмады. Бір мезгілде фенобарбитал немесе эстроген қолдану клопидогрелдің фармакодинамикалық белсенділігіне елеулі ықпалын тигізбеді.

Клопидогрелді бір мезгілде қолданғанда дигоксин мен теофиллиннің фармакокинетикасы өзгерген жоқ. Антацидті дәрілер клопидогрелдің сіңу дәрежесіне әсер еткен жоқ.

SAPRIE зерттеуінің деректеріне сәйкес CYP2C19 есебінен метаболизденетін фенитоин мен толбутамидті клопидогрелмен бір мезгілде қауіпсіз қолдануға болады.

*CYP2C8 изоферментінің субстраты болып табылатын дәрілік препараттар:* клопидогрел сау еріктілерде репаглиниттің жүйелі экспозициясын ұлғайтатыны көрсетілген. *In vitro* зерттеулері репаглиниттің жүйелі экспозициясының ұлғаюы клопидогрелдің глюкуронидті метаболитінің CYP2C8 изоферментін тежеуінің салдары болып табылатынын көрсетті. Клопидогрелді және CYP2C8 изоферментінің көмегімен метаболизденетін дәрілік заттарды (мысалы,

репаглинид, паклитаксел) олардың плазмалық концентрациясының ұлғаю қаупіне байланысты бір мезгілде қолданғанда сақтық сақтау керек.

Жоғарыда талқыланған препараттардан басқа, клопидогрелдің әдетте атеротромбозы бар пациенттерге тағайындалатын басқа препараттармен өзара әрекеттесуіне зерттеу жүргізілген жоқ. Алайда, клопидогрелдің клиникалық зерттеулеріне қатысқан, диуретиктерді, бета-блокаторларды, ангиотензин-өзгертетін фермент тежегіштерін (АӨФ), кальций антагонистерін, холестерин деңгейін төмендетуге арналған препараттарды, коронарлық вазодилататорларды, диабетке қарсы препараттарды (инсулинді қоса), эпилепсияға қарсы препараттарды және GPIIb/IIIa блокаторларын қоса алғанда, әртүрлі ілеспе дәрілік заттарды алған пациенттерде клиникалық маңызды жағымсыз өзара әрекеттесулер байқалған жоқ.

Басқа P2Y12 пероральді тежегіштеріндегідей, апиын агонистерін бір мезгілде қолдану клопидогрелдің сіңірілуін кідіртуі және азайтуы мүмкін, асқазанның баяу босауына байланысты болуы мүмкін. Бұл өзара әрекеттесудің клиникалық маңызы белгісіз. Морфинді немесе басқа апиынды агонистерді бір мезгілде қолдануды талап ететін жедел коронарлық синдромы бар пациенттерде парентеральді антиагрегантты препаратты тағайындау мүмкіндігін қарастыру керек.

#### **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

##### *Жүктілік*

Жүктілік кезінде клопидогрелдің әсері туралы клиникалық деректердің болмауына орай, алдын ала сақтану шарасы ретінде жүктілік кезінде клопидогрелді қолданбаған дұрыс.

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

##### *Лактация кезеңі*

Клопидогрелдің ананың емшек сүтіне енетіні белгісіз. Клиникаға дейінгі зерттеулер клопидогрелдің ана сүтіне өтетінін көрсетті. Сақтандыру шарасы ретінде Клопидогрель-Тева препаратымен емдеу кезінде бала емізуді жалғастыруға болмайды.

##### *Фертильділік*

Клиникаға дейінгі зерттеулерде клопидогрелдің фертильділікке ықпал етуі дәлелденбеген.

#### **4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Клопидогрель-Тева автокөлікті және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне әсер етпейді немесе елеусіз әсер етеді

#### **4.8 Жағымсыз реакциялар**

##### *Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі*

Клопидогрельдің қауіпсіздігі 44 000-нан астам пациентте, оның ішінде бір жыл немесе одан да ұзақ ем қабылдаған 12 000-нан астам пациентте зерттелген. Жалпы алғанда, CAPRIE зерттеуінде тәулігіне 75 мг дозада клопидогрелдің төзімділігі пациенттердің жасына, жынысына және нәсіліне қарамастан, тәулігіне 325 мг дозада АСК төзімділігіне сәйкес келді. Төменде бес үлкен клиникалық зерттеуде байқалған клиникалық маңызды жағымсыз құбылыстар берілген: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT және ACTIVE-A. Жағымсыз реакциялар туралы деректер де спонтанды хабарламалардан алынған.



Қан кету клиникалық зерттеулерде де, ол туралы емнің бірінші айы ішінде жиі хабарланған маркетингтен кейінгі кезеңде де тіркелген ең жиі жағымсыз реакция болып табылады.

CAPRIE зерттеуінде клопидогрел қабылдаған пациенттерде және АСК қабылдаған пациенттерде барлық қан кетулердің жалпы жиілігі 9,3% - ды құрады. Клопидогрел мен АСК қолдану кезінде ауыр қан кету жиілігі салыстырмалы болды.

CURE зерттеуінде аортокоронарлық шунттаудан 5 күн бұрын клопидогрелмен емдеуді тоқтатқан пациенттерде араласудан кейін 7 күн ішінде үлкен қан кетулердің даму жағдайларының жиілеуі байқалмады. Аортокоронарлық шунттау алдында соңғы 5 күн ішінде тромбоцитке қарсы терапияны жалғастырған пациенттерде араласудан кейінгі осы оқиғалардың жиілігі клопидогрел + АСК тобында 9,6%-ды және плацебо + АСК тобында 6,3%-ды құрады.

CLARITY зерттеуінде плацебо + АСК тобымен салыстырғанда клопидогрел + АСК тобындағы барлық қан кетулердің ұлғаюы байқалды. Ауыр қан кету жиілігі екі топта да салыстырмалы болды. Бастапқы сипаттамалары мен фибринолитикалық терапия немесе гепаринотерапия түрлері бойынша бөлінген пациенттердің қосалқы топтарында бірдей болды.

COMMIT зерттеуінде церебральді емес үлкен қан кетудің немесе церебральды қан кетудің жалпы жиілігі екі топта да төмен және салыстырмалы болды.

ACTIVE-A зерттеуінде клопидогрел + АСК тобында үлкен қан кетулердің даму жиілігі плацебо + АСК тобына қарағанда жоғары болды (тиісінше 4,3% қарсы 6,7%). Үлкен қан кетулер негізінен екі топта да бассүйектен тыс болды (клопидогрел + АСК тобында 5,3%; плацебо + АСК тобында 3,5%), негізінен асқазан-ішек жолынан (1,8% қарсы 3,5 %). Клопидогрел + АСК тобында плацебо + АСК тобымен салыстырғанда бассүйекшілік қан құйылулар көп болды (тиісінше 0,8% қарсы 1,4%). Фатальді қан кетулердің (клопидогрел + АСК тобында 1,1% және плацебо + АСК тобында 0,7%) және геморрагиялық инсульттің пайда болу жиілігінде (тиісінше 0,6% қарсы 0,8%) осы емдеу топтары арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар болған жоқ.

Клиникалық зерттеулер жүргізу кезінде пайда болған немесе ерікті түрде хабарланған жағымсыз реакциялар төмендегі кестеде берілген. Жағымсыз реакциялардың жиілігі келесі критерийлерге сәйкес анықталады: жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $<1/10$ -ға дейін), жиі емес ( $\geq 1/1.000$ -нан  $<1/100$ -ге дейін), сирек ( $\geq 1/10.000$ -нан  $<1/1.000$ -ға дейін), өте сирек ( $<1/10000$ ), белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес). Жүйелік-ағзалық кластар бойынша жағымсыз реакциялар ауырлықтың азаю тәртібімен ұсынылған.

Ағзалар жүйесінің класы	Жиі	Жиі емес	Сирек	Өте сирек, Белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес) *
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар		тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия	нейтропения, оның ішінде ауыр	тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура( ТТП), аплазиялық анемия, панцитопения, агранулоцитоз, ауыр тромбоцитопения, жүре пайда болған гемофилия А, гранулоцитопения, анемия
Жүрек тарапынан бұзылулар				Коунис синдромы (вазоспазмдық аллергиялық стенокардия/ аллергиялық миокард инфарктісі) клопидогрелге байланысты аса жоғары сезімталдық реакциясы аясында*
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар				сарысу құю ауруы, анафилактиды реакциялар, тиенопириндерге айқаспалы реактивті аса жоғары сезімталдық (мысалы, тиклопидин, прасугрел), әсіресе HLA DRA4 қосалқы типі бар пациенттерде ауыр гипогликемияға әкелуі мүмкін аутоиммунды инсулин синдромы (Жапония тұрғындарында жиі кездеседі)*
Психикалық бұзылулар				елестеулер, сананың шатасуы

Ағзалар жүйесінің класы	Жиі	Жиі емес	Сирек	Өте сирек, Белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес) *
Жүйке жүйесінің тарапынан бұзылулар		бассүйекшілік қан құйылу (өліммен аяқталған бірнеше жағдайлар туралы хабарланған), бас ауыруы, парестезия, бас айналу		дәм сезудің бұзылуы, агевзия
Көру ағзалары тарапынан бұзылулар		көзге қан құйылу (конъюнктивалық, окулярлық, ретиналық)		
Есту ағзасы және тепе-теңдік тарапынан бұзылулар			вертиго (вестибулалық бас айналу)	
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	гематома			ауыр қан кету, операциялық жарадан қан кету, васкулит, гипотензия
Тыныс алу жүйесі, кеуде және көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар	мұрыннан қан кету			респираторлық жолдан қан кету(қан түкіру, өкпеден қан кету), бронхоспазм, интерстициальді пневмонит, эозинофильді пневмония

Ағзалар жүйесінің класы	Жиі	Жиі емес	Сирек	Өте сирек, Белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес) *
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	асқазан-ішектен қан кету, диарея, іштің ауыруы, диспепсия	асқазан мен он екі елі ішектің ойықжарасы, гастрит, құсу, жүрек айну, іш қату, метеоризм	ретроперитонеальді қан кету	өліммен аяқталған асқазан-ішектен және ретроперитонеальді қан кету, панкреатит, колит (оның ішінде ойықжаралы немесе лимфоцитарлық), стоматит
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар				бауыр функциясының жедел жеткіліксіздігі, гепатит, бауыр функциясының қалыптан ауытқитын биохимиялық көрсеткіштері

Ағзалар жүйесінің класы	Жиі	Жиі емес	Сирек	Өте сирек, Белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес) *
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	қанталаулар	бөртпе, қышу, тері астына қан құйылу (пурпура)		буллезді дерматит (уытты эпидермальді некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, көп формалы эритема, жедел жайылған экзантематозды пустулез), ангионевроздық ісіну, дәрі қабылдаудан туындаған жоғары сезімталдық синдромы, эозинофилиямен және жүйелі көріністермен (DRESS-синдром) қатар жүретін дәрілік тері бөртпесі, эритематозды немесе эксфолиативті бөртпе, есекжем, экзема және жалпақ теміреткі
Жыныс мүшелері және сүт безі тарапынан бұзылулар			гинекомастия	
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар				қаңқа-бұлшықеттік қан кету (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар		гематурия		гломерулонефрит, қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы

Ағзалар жүйесінің класы	Жиі	Жиі емес	Сирек	Өте сирек, Белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес) *
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар	пункция орнынан қан кету			қызба
Зертханалық және аспаптық деректер		қан кету уақытының ұзаруы, нейтрофилдер санының төмендеуі, тромбоциттер санының төмендеуі		

Егер жоғарыда көрсетілген жанама әсерлердің кез-келгені нашарласа немесе Сіз нұсқаулықта көрсетілмеген басқа жанама әсерлерді байқасаңыз, бұл туралы дәрігерге хабарлаңыз.

#### **Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

#### **4.9 Артық дозалану**

*Симптомдары:* клопидогрелді қабылдағаннан кейін артық дозалану қан кету уақытының ұзаруына және одан әрі қан кетудің асқынуларына әкелуі мүмкін.

*Емі:* қан кеткен жағдайда тиісті ем қажет болуы мүмкін. Клопидогрелдің фармакологиялық белсенділігінің антидоты табылған жоқ. Егер қан кетудің ұзартылған уақытын тез түзету қажет болса, тромбоциттер трансфузиясы клопидогрел әсерін болдырмауы мүмкін

### **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

#### **5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Тромбозға қарсы препараттар. Тромбоциттер агрегациясының тежегіштері, гепаринді қоспағанда. Клопидогрел.

АТХ коды В01АС04

*Әсер ету механизмі*

Клопидогрел метаболиттерінің бірі тромбоциттер агрегациясының тежегіші болып табылатын ізашар дәріге жатады. Клопидогрел тромбоциттер агрегациясын бәсеңдететін белсенді метаболит түзілуі үшін CYP2C19 энзимдері арқылы метаболизмге ұшырауы тиіс. Клопидогрел белсенді метаболиті аденозиндифосфаттың (АДФ) оның P2Y<sub>12</sub> тромбоцитарлық рецепторымен байланысуын және кейіннен АДФ арқылы GPIIb/IIIa гликопротеинді кешеннің белсенділенуін іріктемелі тежеп, сол арқылы тромбоциттер агрегациясына кедергі жасайды. Қайтымсыз байланысуы салдарынан, әсерге ұшыраған тромбоциттер өз өмірінің бүкіл қалған мерзімінде зақымданады (шамамен, 7-10 күн), ал тромбоциттердің қалыпты функциясы тромбоцитарлық циклға сәйкес жылдамдықпен қалпына келеді. АДФ-тан өзгешеленетін агонистер туындататын тромбоциттер агрегациясы босап шыққан АДФ әсерімен жүзеге асатын тромбоциттердің белсенділенуінің күшеюін бөгеу арқылы да бәсеңдейді. Белсенді метаболит кейбіреулері полиморфты болып келетін немесе басқа дәрілік қосылыстармен бәсеңдейтін CYP450 энзимдер көмегімен түзілетіндіктен, науқастардың бәрінде бірдей тромбоциттердің бәсеңдеу дәрежесі жеткілікті болмайды.

Тәулігіне 75 мг қайталама дозалары бірінші күннен-ақ АДФ туындататын тромбоциттер агрегациясының едәуір бәсеңдеуіне алып келді. Тежеуші әсері үдемелі күшейді және тепе тең жағдайға 3-7 күннен кейін жетті. Тепе-тең жағдай сатысында тәулігіне 75 мг дозада байқалған тежеудің орташа деңгейі 40%-дан 60% дейін құрады. Тромбоциттер агрегациясы және қан кету уақыты, әдетте, емдеуді тоқтатқаннан кейін 5 күннен соң біртіндеп бастапқы деңгейге оралды.

#### *Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі*

Клопидогрелдің қауіпсіздігі мен тиімділігі жалпы саны 88 000-нан астам пациентті қамтитын бес салыстырмалы жасырын зерттеуде зерттелді: CAPRIE зерттеуі – клопидогрелді АСК-мен салыстыру және клопидогрелді плацебомен салыстырған CURE, CLARITY, COMMIT және ACTIVE-A зерттеулері; екі дәрілік зат та АСК-мен және басқа да стандартты терапиямен біріктіріліп қабылданды.

#### *Жақындағы миокард инфарктісі (МИ), жақындағы инсульт немесе шеткергі артериялардың диагноз қойылған атеросклерозы*

CAPRIE зерттеуіне атеротромбозы бар, жақында миокард инфарктісі (< 35 күн), жақында ишемиялық инсульт (7 күннен 6 айға дейін) немесе шеткергі артериялардың атеросклерозы (ШАА) диагнозы қойылған 19 185 пациент кірді. Пациенттер тәулігіне 75 мг клопидогрел немесе тәулігіне 325 мг АСК алу үшін рандомизацияланды және 1-3 жыл бойы байқалды. Миокард инфарктісі бар пациенттердің қосалқы тобында пациенттердің көпшілігі жедел миокард инфарктісінен кейінгі алғашқы бірнеше күнде АСК алды.

Клопидогрел АСК – мен салыстырғанда жаңа ишемиялық оқиғалардың (біріктірілген соңғы нүкте – миокард инфарктісі, ишемиялық инсульт және қантамыр ауруынан болатын өлім) жиілігін едәуір төмендетті. Барлық рандомизацияланған пациенттерді талдауда клопидогрел тобында 939 оқиға және АСК тобында 1020 оқиға (тәуекелдің салыстырмалы төмендеуі (ТСТ) 8,7 %, [95% СА: 0,2-ден 16,4-ке дейін]; p=0,045) байқалды, бұл 2 жыл ем қабылдаған әрбір 1000 пациент үшін жаңа ишемиялық оқиғаның туындауына жол бермейтін 10 [СА: 0-ден 20-ға дейін] қосымша пациентке сәйкес келеді. Жалпы өлімді қайталама соңғы нүкте ретінде талдау клопидогрел (5,8 %) мен АСК (6,0%) арасындағы елеулі айырмашылықты көрсеткен жоқ.

Тиісті аурулар (миокард инфарктісі, ишемиялық инсульт және перифериялық артерия ауруы) бойынша қосалқы топтардың талдауы ең үлкен әсер (p=0,003 кезінде статистикалық маңыздылыққа жеткен) шеткергі артерия ауруы бойынша енгізілген пациенттерде (әсіресе миокард инфарктісін бастан өткізгендерде)

байқалғанын көрсетті (ТСТ=23,7 %; СА: 8,9-36,2), аз әсер (АСҚ әсерінен айтарлықтай ерекшеленбейтін) инсульті бар пациенттерде болды (ТСТ=7,3 %; СА: -5,7-18,7 [p=0,258]). Зерттеуге жақында ғана болған миокард инфарктісіне қатысты енгізілген пациенттерде клопидогрелдің тиімділігі көптеген көрсеткіштер бойынша аз болды, бірақ бұл ретте ол АСҚ әсерінен статистикалық тұрғыдан айтарлықтай ерекшеленбеді (ТСТ= -4 %; СА: -22,5-тен 11,7-ге дейін [p=0,639]). Сонымен қатар, әртүрлі жастағы пациенттердің қосалқы топтарын талдау 75 жастан асқан пациенттерде клопидогрелдің қолайлы әсері  $\leq$  75 жастағы пациенттерге қарағанда төмен болғанын көрсетеді.

CAPRIE зерттеуінің дәлелді негізі жеке қосалқы топтар үшін тиімділікті бағалауға жеткіліксіз болғандықтан, әртүрлі аурулары бар науқастар үшін ТСТ-да айырмашылықтар бар ма немесе айырмашылық кездейсоқ па бұл белгісіз.

#### *Жедел коронарлық синдром*

CURE зерттеуінде ST сегментінің көтерілуінсіз жедел коронарлық синдромы (тұрақсыз стенокардия немесе Q тісшесі жоқ миокард инфарктісі) бар 12 562 пациентте соңғы 24 сағат ішінде кеуденің ауыруы ұстамасы немесе ишемия симптомдары байқалды. Пациенттерде ЭКГ-да өзгерістер болды, бұл жаңа ишемияны немесе жүрек ферменттерінің немесе тропонин I немесе T белсенділігінің жоғарылауын қалыптың жоғарғы шегінен кемінде екі есе жоғары екендігін дәлелдеді. Пациенттер клопидогрел (кейіннен 75 мг тәуліктік дозасын қолданумен 300 мг жүктеме дозасы, n=6259) немесе плацебо (n=6303), екеуі де АСҚ-мен (тәулігіне 1 рет 75-325 мг) біріктірілімде және басқа стандартты терапиямен алу үшін рандомизацияланды. Емдеу ұзақтығы 1 жылға дейін болды. CURE зерттеуінде 823 (6,6%) пациент GPIIb/IIIa гликопротеин рецепторларының антагонистерімен қатарлас ем алды. Пациенттердің 90% - дан астамы гепарин алды. Мұндай қатарлас ем клопидогрелмен және плацебомен емдеу кезінде қан кетулердің туындауының салыстырмалы жиілігіне статистикалық тұрғыдан сенімді әсер еткен жоқ.

Бірінші соңғы нүктеге жеткен пациенттер саны [жүрек-қантамырлық (ЖҚ) өлім, миокард инфарктісі (МИ) немесе инсульт] клопидогрел тобында 582 (9,3%) және плацебо тобында 719 (11,4%) болды. Тәуекелдің салыстырмалы төмендеуі клопидогрел тобы үшін 20 % (95% СА 10-28 %; p=0,00009) (консервативті емдеу кезінде – 17%, стент орнатумен немесе орнатусыз тері арқылы транслюминальді коронарлық ангиопластиканы жүргізу кезінде – 29% және аортокоронарлық шунттауды жүргізу кезінде – 10%) құрады. Жаңа жүрек-қантамыр оқиғаларының (бастапқы соңғы нүкте) дамуының алдын алу ТСТ -мен орын алды, ол 22 % (СА: 8,6-33,4), 32 % (СА: 12,8-46,4), 4 % (СА: -26,9-26,7), 6 % (СА: -33,5-34,3) және 14% (СА: - 31,6-44,2) тиісінше 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 және 9-12 айлық зерттеу кезеңдерінде. Яғни, 3 айдан астам емдеуден кейін клопидогрел + АСҚ тобында байқалған жағымды әсер бұдан былай жоғарыламады, қан кетудің туындау қаупі сақталды.

CURE зерттеуінің деректері бойынша клопидогрелді қолдану тромболитикалық терапияға (ТСТ=43,3 %; СА: 24,3-57,5 %) және GP IIb/IIIa гликопротеин рецепторларының тежегіштеріне (ТСТ=18,2 %; СА: 6,5-28,3%) қажеттілікті азайтты.

Біріктірілген бірінші соңғы нүктеге жеткен пациенттер саны (ЖҚ өлімі, миокард инфарктісі, инсульт немесе рефрактерлі ишемия) клопидогрел тобында 1035 (16,5%) және плацебо тобында 1187 (18,8%) болды. Клопидогрел тобындағы тәуекелдің салыстырмалы төмендеуі (ТСТ) 14 % (95% СА 6-21 %, p=0,0005) құрады. Осындай әсеріне негізінен миокард инфарктісі жиілігінің [287 (4,6%) клопидогрел тобында және 363 (5,8%) плацебо тобында] статистикалық мәнді төмендеуі себеп болды. Тұрақсыз стенокардия себебінен қайталанатын ауруханаға жату жиілігінің өзгеруі байқалмады.



Сипаттамалары әртүрлі пациенттердің топтарында алынған нәтижелер (мысалы, тұрақсыз стенокардия немесе Q тісшесі жоқ миокард инфарктісі, төменнен жоғарыға дейінгі қауіп деңгейі, қант диабеті, реваскуляризация қажеттілігі, жасы, жынысы және т.б.) бастапқы талдау нәтижелерімен сәйкес болды. Атап айтқанда, стент (Stent-CURE) орнатылған 2172 пациентті (бүкіл CURE популяциясының 17%-ы) қосымша талдау клопидогрелмен емдеу кезінде, плацебомен салыстырғанда, сенімді ТСТ (26,2%) байқалатынын көрсетті, бұл бірінші соңғы нүктенің (ЖҚ өлімі, миокард инфарктісі, инсульт) дамуының алдын алуда клопидогрелдің пайдасын айғақтайды, сондай-ақ екіншілік біріктірілген бірінші соңғы нүктеде (ЖҚ өлімі, миокард инфарктісі, инсульт немесе рефрактерлі ишемия) сенімді ТСТ (23,9%) болды. Оның үстіне, пациенттердің осы қосалқы тобында клопидогрелдің қауіпсіздік бейіні ешқандай айрықша ескертулер туындатпайды. Осылайша, пациенттер топтарын қосымша талдау нәтижелері барлық зерттеудің нәтижелеріне сәйкес келеді.

Клопидогрелдің қолайлы әсері басқа жүрек-қантамыр дәрілерімен (гепарин/төмен молекулалы гепарин, GP IIb/IIIa гликопротеин рецепторларының тежегіштері, липидтерді төмендететін препараттар,  $\beta$ -адренорецепторлар блокаторлары және АӨФ тежегіштері) шұғыл және ұзақ мерзімді ем алуына қарамастан көрсетілді. Клопидогрелдің тиімділігі АСК дозасына байланысты болмады (тәулігіне 1 рет 75-325 мг).

CLARITY және COMMIT рандомизацияланған плацебо-бақыланатын 2 салыстырмалы жасырын зерттеуде ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісі бар пациенттерде клопидогрелдің қауіпсіздігі мен тиімділігі бағаланды. CLARITY зерттеуінде соңғы 12 сағат ішінде ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін алған және тромболитикалық ем жоспарланған 3491 пациент қамтылды. Пациенттер фибринолиздік препаратпен және қажет болған жағдайда, гепаринмен клопидогрел (300 мг жүктеме дозасы, одан әрі – 75 мг/тәулік, n=1752) немесе плацебо (n=1739), екеуі де АСК-мен біріктірілімде (150–325 мг жүктеме дозасы, одан әрі 75–162 мг/тәулік қолданумен) қабылдады. Пациенттерді әрі қарай қадағалау 30 күн жалғасты. Бірінші біріктірілген соңғы нүкте клиникадан шығарылу алдында ангиограммада анықталған инфарктке байланысты артерия окклюзиясы, өлім немесе коронарлық ангиография жасау алдында миокард инфарктісінің қайталануы болды. Ангиография жасалмаған пациенттер үшін бірінші соңғы нүкте өлім немесе 8 тәулікке дейін немесе клиникадан шығарылу сәтіне дейін миокард инфарктісінің қайталануы болды. Осы зерттеуге қатысқан пациенттер арасында пациенттердің 19,7%-ы әйел және 29,2%-ы 65 жастағылар және одан үлкендер болды. Жалпы, пациенттердің 99,7%-ы фибринолиздік препараттар (фибрин спецификалық - 68,7%, фибрин спецификалық емес - 31,1%), 89,5% гепарин, 78,7%  $\beta$ -адренорецепторларының блокаторларын, 54,7% АӨФ тежегіштерін және 63% статиндер қабылдады.

Бастапқы соңғы нүктеге клопидогрел алған топтағы пациенттердің 15,0% - ы және плацебо алған топта 21,7% - ы жетті. Осылайша, оның абсолюттік төмендеуі клопидогрелдің пайдасына 36% басымдықпен 6,7% - ды құрады (95% Са: 24-47 %;  $p < 0,001$ ), негізінен артерия инфарктімен байланысты окклюзияның даму жағдайлары санының азаюына байланысты. Осындай артықшылығы жасына, жынысына, инфаркт орналасуы және фибринолитиктермен немесе гепаринмен қабылдаған ем түріне қарай бөлінген пациенттердің барлық алдын ала белгіленген қосалқы топтарында байқалды.

Екі факторлы COMMIT зерттеуінде соңғы 24 сағат ішінде миокард инфарктісінен күмәндануға мүмкіндік беретін симптомдардың туындауы байқалған 45 852 пациент қамтылды, бұл ЭКГ көрсеткіштерінің қалып шегінен ауытқуларымен (мысалы, ST сегментінің көтерілуі немесе депрессиясы немесе Гис шоғырының

солжақ тармақшасының блокадасы) расталды. Пациенттер 28 күн ішінде немесе ауруханадан шығарылғанға дейін клопидогрел (тәулігіне 75 мг, n=22 961) немесе плацебо (N=22 891) АСҚ-мен (тәулігіне 162 мг) біріктірілімде алды. Біріктірілген бірінші соңғы нүктелер кез келген себеппен өліммен аяқталу және миокард инфарктісінің алғашқы қайталануы, инсульт немесе өлім болды. Пациенттер тобында 27,8% әйел, пациенттердің 58,4%-ы  $\geq 60$  жаста болды (26%  $\geq 70$  жас) және пациенттердің 54,5%-ы фибринолиздік препараттар қабылдады.

Клопидогрел кез келген себептен өлімнің салыстырмалы даму қаупін 7% ( $p=0,029$ ) және инфаркт, инсульт қайталануының немесе өлімнің салыстырмалы бірігу қаупін 9% ( $p=0,002$ ) сенімді төмендетті, осы орайда салыстырмалы және абсолютті төмендеу, тиісінше, 0,5 және 0,9%-ды құрады. Осындай әсері фибринолитиктер қайбылдауға қарамастан жасы мен жынысы әртүрлі пациенттерде білінді және алғашқы 24 сағат ішінде байқалды.

#### ЖКС кезінде P2Y<sub>12</sub> тежегіштерінің деэскалациясы

TOPIC және TROPICAL-ACS екі рандомизацияланған зерттеулерінде P2Y<sub>12</sub> рецепторларының күшті тежегішімен терапиядан клиникалық нәтиженің деректерімен – жедел коронарлық синдромның жедел фазасы аяқталғаннан кейін АСҚ-мен үйлесімде клопидогрелмен емдеуге ауысуды зерттеді.

P2Y<sub>12</sub> рецепторларының неғұрлым күшті тежегіштері, тикагрелор және прасугрелмен олардың базалық зерттеулерінде алған клиникалық пайдасы ишемиялық оқиғалар қайталануының айтарлықтай төмендеуімен (стенттің (СТ) жедел және жітілеу тромбозын, миокард инфарктісін (МИ) және шұғыл реваскуляризацияны қоса) байланысты. Ишемиялық пайда бірінші жыл ішінде тұрақты болғанына қарамастан, емдеу басталғаннан кейінгі алғашқы күндерде ЖКС-дан кейін ишемиялық рецидивтің қатты төмендеуі байқалды. Керісінше, ретроспективті талдаулар P2Y<sub>12</sub> рецепторларының неғұрлым күшті тежегіштерін қолданған кезде, негізінен демеуші фаза кезінде, ЖКС-дан кейінгі бірінші айдан соң қан кету қаупінің статистикалық маңызды жоғарылауын көрсетті. TOPIC және TROPICAL-ACS зерттеулері тиімділікті сақтай отырып, қан кетуді азайту тәсілін зерттеуге арналған.

#### *TOPIC (Жедел коронарлық синдромнан кейін тромбоциттердің тежелу хронометражы)*

Осы рандомизацияланған ашық клиникалық сынаққа тері арқылы коронарлық араласуды (ТКА) талап ететін ЖКС бар пациенттер қатысты. Аспирин мен P2Y<sub>12</sub> рецепторларының неғұрлым күшті тежегішін қабылдаған және жағымсыз құбылыссыз пациенттер бір айдан кейін аспирин мен клопидогрелдің бекітілген біріктірілімімен емге ауыстырылды (қос антитромбоцитарлық емнің (ҚАЕ) деэскалациясы) немесе бұрын тағайындалған препараттарды қабылдауды жалғастырды (өзгермеген ҚАЕ).

ST сегментінің көтерілуімен миокард инфарктісі немесе ST сегменті көтерілмеген миокард инфарктісі немесе тұрақсыз стенокардиясы бар 646 пациенттің 645-інің (ҚАЕ деэскалациясы (n=322); өзгермеген ҚАЕ (n=323)) деректері талданды. Бір жыл ішінде бақылаулы қадағалау ҚАЕ деэскалациясы тобында 316 пациентке (98,1%) және өзгермеген ҚАЕ тобында 318 пациентке (98,5 %) жүргізілді. Екі топтағы бақылаудың медианасы 359 күнді құрады. Зерттелген когорттың сипаттамасы 2 топта ұқсас болды.

Бастапқы біріктірілген нәтиже – жүрек-қантамыр өлімі, инсульт, шұғыл реваскуляризация және қан кету  $\geq 2$  BARC шкаласы бойынша (Қан кету бойынша академиялық зерттеу консорциумы) ЖКС-мен ауырғаннан кейін бір жыл өткен соң, ҚАЕ деэскалациясы тобында 43 пациентте (13,4 %) және өзгермеген ҚАЕ тобында 85 пациентте (26,3%) ( $p<0,01$ ) тіркелді. Бұл статистикалық маңызды айырмашылық негізінен ишемиялық соңғы нүктелерде ( $p=0,36$ ) тіркелген айырмасыз қан кету

жағдайлары санының қысқаруына байланысты, бұл ретте ҚАЕ деэскалациясы тобында BARC шкаласы бойынша  $\geq 2$  қан кету өзгермеген ҚАЕ тобындағы ( $p < 0,01$ ) 14,9% - бен салыстырғанда сирек (4,0%) орын алды. BARC шкаласы бойынша барлық типтер ретінде анықталған қан кетулер ҚАЕ деэскалациясы тобында 30 пациентте (9,3 %) және өзгермеген ҚАЕ тобында 76 пациентте (23,5%) ( $p < 0,01$ ) орын алды.

*TROPICAL-ACS (Жедел коронарлық синдромдар кезіндегі тромбоциттерге қарсы терапия кезінде тромбоциттерді тежеуге реактивтілікті тестілеу)*

Рандомизацияланған ашық сынаққа сәтті ТАА-дан кейін биомаркерге тесттің оң нәтижесімен ЖКС бар 2610 пациент енгізілді. Пациенттер тәулігіне 5 немесе 10 мг прасугрелді (0-14 күн) ( $n=1309$ ) немесе тәулігіне 5 немесе 10 мг прасугрелді (0-7 күн), содан кейін тәулігіне 75 мг/мг клопидогрелді (8-14 күн) ( $n=1309$ ) АСҚ-мен ( $< 100$  мг/тәул) біріктіріп алу үшін топқа рандомизацияланды. 14 күннен кейін тромбоциттік функцияға (ТТФ) тест жүргізілді. Тек прасугрел алған пациенттер прасугрел алуды 11,5 ай бойы жалғастырды.

Ауыстыру (деэскалация) тобындағы пациенттерде тромбоциттердің жоғары реактивтілігіне (ТЖР) тест өткізілді. ТЖР  $\geq 46$  бірлік кезінде пациенттер 11,5 ай бойы тәулігіне 5 немесе 10 мг прасугрел алуға қайтадан ауыстырылды; ТЖР  $< 46$  бірлік кезінде пациенттер 11,5 ай бойы тәулігіне 75 мг клопидогрел алуды жалғастырды. Демек, басқарылатын деэскалация тобында пациенттер прасугрел (40%) немесе клопидогрел (60%) алды. Барлық пациенттер аспирин алуды жалғастырды және бір жыл бойы бақылауда болды.

Бастапқы біріктірілген соңғы нүктеге (12 айдан кейін BARC шкаласы бойынша ЖҚ өлім жиілігі, инсульт және қан кету класы  $\geq 2$ ) кем емес тиімділікпен қол жеткізілді. Басқарылатын деэскалация тобында тоқсан бес пациентте (7 %) және бақылау тобындағы 118 пациентте (9 %) ( $p$  тиімділігі кем емес = 0,0004) жағымсыз құбылыс орын алды. Басқарылатын деэскалация ишемиялық оқиғалардың аралас даму тәуекелінің (деэскалация тобында 2,5% және бақылау тобында 3,2%;  $p$  тиімділігі кем емес = 0,0115), сондай-ақ BARC шкаласы бойынша 2-типті қан кету жиілігі немесе одан да ауыр қан кету жиілігінің ((5 %) деэскалация тобында және бақылау тобында 6% ( $p=0.23$ )) жоғарылауына алып келмеді. Барлық қан кетулердің кумулятивтік жиілігі (BARC шкаласы бойынша 1-ден 5-ке дейінгі класс) басқарылатын деэскалация тобында 9 % (114 оқиға) және бақылау тобында 11 % (137 оқиға) ( $p=0,14$ ) құрады.

*Жүрекшелер фибрилляциясы*

ACTIVE бағдарламасы аясында жеке зерттеулер болған ACTIVE-W және ACTIVE-A зерттеулеріне қантaмыр оқиғаларының пайда болу қаупінің кемінде бір факторы болған жүрекшелер фибрилляциясы (ЖФ) бар пациенттер кірді. Зерттеуге қосу критерийлеріне сүйене отырып, дәрігерлер пациенттерді ACTIVE-W зерттеуіне тартты, егер олар К дәрумені антагонистерімен (КДА) терапия алуға үміткер болса (мысалы, варфарин). ACTIVE-A зерттеуіне қарсы көрсетілімдерге немесе осы емді қабылдағысы келмеуіне байланысты КДА-терапиясын ала алмаған пациенттер енгізілді.

ACTIVE-W зерттеуі КДА антикоагулянтты терапиясы клопидогрелмен және АСҚ-мен емдеуге қарағанда анағұрлым тиімді екенін көрсетті.

ACTIVE-A ( $n=7554$ ) зерттеуі көп орталықты рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын зерттеу болды, онда тәулігіне 75 мг клопидогрел + АСҚ ( $n=3772$ ) плацебо + АСҚ-мен ( $n=3782$ ) салыстырды. АСҚ ұсынылатын дозасы тәулігіне 75-100 мг құрады. Пациенттер 5 жылға дейін емделді.

ACTIVE бағдарламасына рандомизацияланған пациенттерде құжатпен расталған ЖФ, яғни ЖФ тұрақты формасы немесе соңғы 6 ай ішінде пароксизмальды ЖФ кем дегенде 2 эпизоды және кем дегенде осындай қауіп факторларының бірі болды: 75

жастан асқан немесе 55-74 жас аралығындағы немесе дәрі-дәрмекпен емдеуді қажет ететін қант диабеті, немесе құжатпен расталған бұрын болған миокард инфарктісі немесе құжатпен расталған жүректің коронарлық ауруы; жүйелі гипертензияға байланысты емдеу; бұрын болған инсульт, транзиторлы ишемиялық шабуыл (ТИШ) немесе ОЖЖ құрылымдарын зақымдамаған жүйелі эмболия, сожақ қарыншаның < 45% шығару фракциясының көрсеткішімен солжақ қарыншаның дисфункциясы немесе шеткергі тамырлардың құжатпен расталған ауруы. CHADS<sub>2</sub> шкаласы бойынша орташа балл 2 болды (0-6 шегінде).

Пациенттерді зерттеуден шығарудың негізгі критерийлеріне соңғы 6 ай ішінде құжатпен расталған пептидтік ойықжара, анамнезінде мишілік қан кету, елеулі тромбоцитопения (тромбоциттер саны < 50 x 10<sup>9</sup>/л); клопидогрелді немесе пероральді антикоагулянттарды (ПАК) қолдану қажеттілігі немесе осы 2 заттың қандай да біреуіне төзімсіздік жатады.

ACTIVE-A зерттеуіне енгізілген пациенттердің 73%-ы халықаралық қалыпқа келтірілген қатынасқа (ХҚҚ) мониторинг жүргізудің мүмкін еместігіне, құлауға немесе бастың жарақаттануына бейімділігіне немесе қан кетудің пайда болу қатерінің спецификалы факторының болуына байланысты дәрігердің қорытындысына байланысты ҚДА ала алмады; пациенттердің 26% - ында дәрігердің шешімі пациенттің ҚДА-ны алғысы келмеуіне негізделген болатын.

Пациенттердің арасында 41,8% әйелдер болды. Орташа жасы 71 жас, пациенттердің 41,6% - ы 75 жастан үлкен болды. Жалпы науқастардың 23 %-ы аритмияға қарсы дәрілерді, 52,1%-ы – β-адренорецепторлардың блокаторларын, 54,6 %-ы – АӨФ тежегіштерін және 25,4%-ы – статиндерді алды.

Бастапқы соңғы нүктеге жеткен пациенттер саны (инсульт, миокард инфарктісі, ОЖЖ құрылымдарының зақымдануынсыз жүйелі эмболия немесе тамырлық өлімнің алғаш туындауына дейінгі уақыт) клопидогрел + АСҚ алған пациенттер тобында 832 (22,1 %) және плацебо + АСҚ тобында 924 (24,4%) (тәуекелдің 11,1%-ға салыстырмалы төмендеуі, 95% СА 2,4-19,1%; p=0,013) құрады, көбінесе инсульт жағдайлары санының едәуір азаюының арқасында. Инсульт клопидогрел + АСҚ қабылдаған 296 (7,8 %) пациентте және плацебо + АСҚ (ТСТ 28,4%; 95% СА 16,8-38,3%, p=0,00001) қабылдаған 408 (10,8%) пациентте пайда болды.

#### *Балалар*

Тромбоз (PICOLO) пайда болу қаупі бар 86 нәресте немесе 24 айға дейінгі сәбилер арасында дозаларды жоғарылатумен жүргізілген зерттеу барысында клопидогрелді нәрестелер мен сәбилерге 0,01, 0,1 және 0,2 мг/кг жүйелі дозаларда және тек нәрестелерге 0,15 мг/кг дозада қолданды. 0,2 мг/кг доза кезінде тромбоциттер агрегациясын тежеудің орташа көрсеткіші 49,3%-ға (тромбоциттердің АДФ-индукцияланған агрегациясының 5 мкМ) тең, бұл тәулігіне 75 мг дозада клопидогрел алған ересектердікімен салыстырмалы болды.

Параллель топтармен (CLARINET) рандомизацияланған салыстырмалы жасырын зерттеу барысында цианоздық типтегі туа біткен жүрек ақауы бар, жүйелік-өкпелік артериялық шунтты жасау бойынша паллиативтік операция жүргізілген 906 бала (жаңа туған нәрестелер мен сәбилер) клопидогрел 0,2 мг/кг (n=467) немесе плацебо (n=439) алу үшін, операцияның екінші кезеңін жүргізу сәтіне бір мезгілде қосымша базалық терапия жүргізумен рандомизацияланды. Шунт жасау бойынша паллиативтік операцияны жүргізу мен зерттелетін препаратты алғашқы енгізу арасындағы орташа уақыт 20 күнді құрады. Пациенттердің шамамен 88%-ы бір мезгілде АСҚ (тәулігіне 1-23 мг/кг) алды. Өлім, шунт тромбозы немесе тромбоздан туындаған оқиғадан кейін өмірдің 120-күніне дейін жүрекке хирургиялық араласу жүргізуден тұратын бастапқы біріктірілген соңғы нүктеге жету топтары арасында сенімді айырмашылықтар байқалмады және клопидогрел тобында 89 [19,1 %] және плацебо тобында 90 [20,5 %] болды. Клопидогрел тобында да, плацебо тобында да

жиі кездесетін жағымсыз реакция қан кетудің дамуы болды, бірақ оның пайда болу жиілігінде топтар арасында сенімді айырмашылықтар анықталған жоқ. Жанама құбылыстарды бақылаудың одан әрі ұзақ мерзімді кезеңінде шунт 1 жасқа толған сәтте дейін қалған 26 пациент 18 айға толғанға дейін клопидогрел алған. Бақылаудың осы кезеңінде препараттың қауіпсіздік бейіні өзгерген жоқ.

CLARINET және PICOLO зерттеулері барысында қалпына келтірілген клопидогрел ерітіндісі қолданылды. Ересектердегі салыстырмалы биожетімділікті зерттеу барысында клопидогрелдің қалпына келтірілген ерітіндісі препараттың тіркелген таблетка түрімен салыстырғанда негізгі айналымдағы (белсенді емес) метаболиттің ұқсас дәрежесін және сіңуінің біршама жоғары жылдамдығын көрсетті.

## 5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

### Сіңірілуі

Тәулігіне 75 мг дозада пероральді бір рет және қайталап қабылдағаннан кейін клопидогрел жылдам сіңеді. Өзгермеген клопидогрелдің орташа ең жоғары плазмалық концентрациялары (75 мг дозада бір рет пероральді қабылдағаннан кейін шамамен 2,2-2,5 нг/мл) қабылдағаннан кейін шамамен 45 минуттан соң байқалған. Клопидогрелдің несеппен бөлінетін метаболиттеріне қарағанда, сіңуі кемінде 50%.

### Таралуы

Клопидогрел және оның қандағы негізгі айналымдағы (белсенді емес) метаболиті адам плазмасының ақуыздарымен *in vitro* қайтымды байланысын құрайды (тиісінше 98% және 94%). *In vitro* байланыстыру концентрацияның кең ауқымында қанықтырмайтын болып табылады.

### Биотрансформациясы

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

Белсенді метаболиттің  $C_{max}$  клопидогрелдің бір реттік 300 мг жүктеме дозасын қабылдаудан кейін де, 4 күн бойы 75 мг демеуші дозасын қабылдағаннан кейін де 2 есе ұлғаяды. Қабылдағаннан кейін  $C_{max}$  шамамен 30-60 минуттан соң байқалады.

### Элиминациясы

- 14С таңбаланған клопидогрелді қабылдағаннан кейін шамамен 50%-ы несеппен және шамамен 46%-ы нәжіс массасымен енгізгеннен кейін 120 сағат ішінде бөлінеді. Бір реттік пероральді 75 мг дозадан соң клопидогрелдің жартылай шығарылу кезеңі шамамен 6 сағатты құрайды. Қан айналымындағы негізгі (белсенді емес) метаболиттің жартылай шығарылу кезеңі бір реттік және қайталанған қабылдаулардан кейін 8 сағатты құрайды.

### Фармакогенетикасы

CYP2C19 белсенді метаболиттің де, 2-оксо-клопидогрелдің аралық метаболитінің де түзілуіне қатысады. Клопидогрел белсенді метаболитінің фармакокинетикасы мен антитромбоциттарлық әсерлері тромбоциттердің агрегациясын *ex vivo* зерттеулерде бағаланғандай, CYP2C19 генотипіне байланысты өзгереді.

CYP2C19\*2 және CYP2C19\*3 аллельдері функционалдық емес болып табылған уақытта CYP2C19\*1 аллель функционалдық метаболизмге толық сәйкес келеді. CYP2C19\*2 және CYP2C19\*3 аллельдері еуропалықтарда (85%) және азиялықтарда (99%) баяу метаболизаторларда функциясы төмендеген аллельдердің көп бөлігіне себепші болады. Жоқ немесе төмендеген метаболизммен астасқан басқа аллельдердің кездесу жиілігі аз және олар CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 және \*8 қамтиды. Баяу метаболизатор мәртебесі бар пациенттерде жоғарыда айтылғандай функцияны жоғалтқан екі аллельдің тасымалдаушысы болады. Баяу метаболизатордың CYP2C19 генотиптерінің жарияланған жиілігі шамамен еуропалықтар үшін 2%, африкалық нәсіл үшін 4% және қытай тектілер үшін 14% құрайды. Пациенттің CYP2C19 генотипін анықтауға арналған тестілер бар.

40 дені сау еріктілердің қатысуымен айқаспалы зерттеуде метаболизаторлардың 4 CYP2C19 тобының әрқайсысында 10-нан (ультражылдам, жылдам, орташа және баяу) фармакокинетикалық және антитромбоциттік әсері 300 мг кейіннен тәулігіне 75 мг және 600 мг, кейіннен тәулігіне 150 мг клопидогрел қабылдаумен, әрқайсысы 5 күн ішінде (тепе-теңдік жағдайы) бағаланды. Белсенді метаболиттің экспозициясында және ультражылдам, жылдам және орташа метаболизаторлар арасында тромбоциттер агрегациясының орташа басылуында (ТАБ) елеулі айырмашылықтар байқалған жоқ. Баяу метаболизаторларда белсенді метаболиттің экспозициясы жылдам метаболизаторлармен салыстырғанда 63-71% төмен болды. 300 мг/75 мг дозалық режимді қолданғаннан кейін антитромбоциттарлық жауап реакциясы баяу метаболизаторларда төмендеді, бұл ретте орташа ТАБ (5 мкМ АДФ) 39% ТАБ (24 сағат) және 58 % (5 күн) жылдам метаболизаторлармен және 37% (24 сағат) және 60% (5 күн) - орташа метаболизаторлармен салыстырғанда 24% (24 сағат) және 37%-ды (5 күн) құрады. Баяу метаболизаторлар 600 мг/150 мг режимінде болған кезде белсенді метаболиттің экспозициясы 300 мг/75 мг режимі кезіндегіден көп болды. Сонымен қатар, ТАБ 32% (24 сағат) және 61% (5 күн) құрады, бұл 300 мг/75 мг режиміндегі баяу метаболизаторлардан көп болды, бірақ 300 мг/75 мг режиміндегі CYP2C19 метаболизаторларының басқа топтарына ұқсас. Науқастардың осы популяциясы үшін тиісті дозалық режим анықталмаған.

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

#### Ерекше популяциялар

Бұл ерекше популяцияларда клопидогрелдің белсенді метаболитінің фармакокинетикасы белгісіз.

#### Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйректің ауыр ауруы бар пациенттерде (креатинин клиренсі 5-тен 15 мл/мин дейін) күніне 75 мг клопидогрелдің қайталанған дозаларынан кейін АДФ (аденозиндифосфат) тудыратын тромбоциттер агрегациясының бәсеңдеуі сау субъектілерге қарағанда (25%) төмен болды, алайда қан кету уақытының ұзаруы тәулігіне 75 мг клопидогрел алған сау субъектілерде байқалғанға ұқсас болды. Бұдан бөлек, клиникалық жағымдылығы науқастардың бәрінде жақсы болды.

#### Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының бұзылуы ауыр науқастарда 10 күн бойы күніне 75 мг клопидогрелдің қайталанатын дозаларынан соң АДФ туындататын тромбоциттер

агрегациясының бәсеңдеуі дені сау субъектілердегіге ұқсас болды. Екі топтағы қан кету уақытының орташа ұзаруы да ұқсас болды.

#### *Нәсілдік тиістілік*

CYP2C19 метаболизмінің орташа және нашар болуына себеп болатын CYP2C19 аллельдерінің басым болуы нәсілдік/этникалық тегіне қарай өзгереді. Осы CYP генотипінің құбылыстың клиникалық қорытындысына ықпал етуінің клиникалық салдарларын бағалау үшін әдебиетте азиялық популяциялардан алынған шектеулі деректер ғана бар.

#### *Фармакодинамикалық әсерлері*

Тәулігіне 75 мг қайталама дозалары бірінші күннен-ақ АДФ туындататын тромбоциттер агрегациясының едәуір бәсеңдеуіне алып келді. Тежеуші әсері үдемелі күшейді және тепе тең жағдайға 3-7 күннен кейін жетті. Тепе-тең жағдай сатысында тәулігіне 75 мг дозада байқалған тежеудің орташа деңгейі 40%-дан 60% дейін құрады. Тромбоциттер агрегациясы және қан кету уақыты, әдетте, емдеуді тоқтатқаннан кейін 5 күннен соң біртіндеп бастапқы деңгейге оралды.

### **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Егеуқұйрықтар мен маймыл-бабуиндерге жүргізілген клиникаға дейінгі зерттеулер кезінде ең көп жиі байқалатын әсерлері бауыр тарапынан өзгерістер болды. Олар тәулігіне 75 мг клопидогрел дозасын клиникалық қолдану кезінде адамда білінетін концентрацияларынан 25 есе дерлік асып кететін қандағы клопидогрел концентрацияларына алып келетін дозаларын енгізгенде туындады және препараттың бауыр метаболизміне қатысатын ферменттерге әсер етуінің салдары болды. Клопидогрелдің емдік дозаларын адамға қолданғанда бауыр метаболизміне қатысатын ферменттерге ешқандай ықпалы болмады.

Егеуқұйрықтар мен маймыл-бабуиндерге клопидогрелдің аса жоғары дозаларын енгізгенде препараттың асқазанға жағымдылығының нашар екені байқалды (гастрит, асқазанның эрозиялық зақымданулары және/немесе құсу пайда болды).

Клопидогрелді тәулігіне 77 мг/кг дейінгі (75 мг/тәулік дозасын клиникалық қолдану кезінде адамда білінетін концентрациясынан 25 есе дерлік асып кететін) дозаларда тышқандарға 78 апта бойы және егеуқұйрықтарға 104 апта бойы енгізгенде препараттың канцерогендік әсеріне ешқандай дәлелдер алынбады.

Клопидогрелдің геноуыттылығына *in vitro* және *in vivo* жағдайларында бірқатар зерттеулер жүргізілді, алайда олар препараттың бірде-бір геноуыттылық әсерін анықтаған жоқ.

Клопидогрел аталық және ұрғашы егеуқұйрықтардың репродуктивтік функциясына ықпал етпеді, сондай-ақ егеуқұйрықтарда да, үй қояндарында да тератогендік әсерін көрсетпеді. Егеуқұйрықтарға лактация кезеңінде енгізілгенде клопидогрел тұқымның дамуының мардымсыз кідіруіне әкелді. Радиобелсенді таңбаланған клопидогрелмен жүргізілген арнайы фармакокинетикалық зерттеулер бастапқы заттың және оның метаболиттерінің емшек сүтімен экскрецияланатынын дәлелдеді. Демек, препараттың тұқымға тікелей әсерін де (мардымсыз уытты әсері), жанама әсерін де сүттің дәмдік сапаларының нашарлауы салдарынан) жоққа шығаруға болмайды.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ**

### **6.1. Қосымша заттар тізбесі**

Сусыз лактоза

Микрокристалды целлюлоза

Кросповидон (А типі)

Глицерол дибегенаты

Тальк

## **Opadry II 85П34669 ҚЫЗҒЫЛТ қабығы:**

Поливинил спирті

Тальк

Титанның қостотығы (E171)

Макрогол 3350

Лецитин (E 322)

Темірдің қызыл тотығы (E172)

### **6.2. Үйлесімсіздігі**

Қатысты емес.

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

7 немесе 10 таблеткадан Alu/Alu пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

7 таблеткадан 2 немесе 4 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

10 таблеткадан 3 немесе 9 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

### **6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары**

Жоқ

### **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

Актавис Лтд., Зейтун, Мальта

B16 Vulebel Industrial Estate

Телефон: +(356) 21 693 533, +(356) 21 693 604

[e-mail: nfoactavis@actavis.com](mailto:nfoactavis@actavis.com)

### **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«ратиофарм Қазақстан» ЖШС, 050059 (A15E2P), Алматы қ., Әл-Фараби даңғ. 17/1, Нұрлы-Тау БО, 5Б, 6-қабат.

Телефон: (727)3251615;

e-mail: [info.tevakz@tevapharm.com](mailto:info.tevakz@tevapharm.com);

веб сайт: [www.kaz.teva](http://www.kaz.teva)

## **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-ДЗ-5№017653

## **9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН**



Бірінші тіркеу күні: 31.03.2011

**10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады  
<http://www.ndda.kz>