

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri

_____ E.M.Ağayev

_____ 2023-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

ASPIQROL örtüklü tabletlər
ASPIGROL

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Clopidogrel+Acetylsalicylic acid

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 75 mq klopidogrel, 75 mq asetilsalisil turşusu vardır.

Köməkçi maddələr: mikrokristallik sellüloza, əvvəlcədən jelatinləşdirilmiş nişasta, kroskarmelloza natrium (primelloza), kolloidal susuz silisium (Aerosil-200), kompritol 888 ATO, təmizlənmiş talk.

Örtük: karnauba mumu, ağ TC-1021, süd ağı opadri OYS-288812.

Təsviri

Ağ, dəyirmi, bir tərəfində qırılma xətti olan, hər iki tərəfdən qabarıq tabletlər

Farmakoterapevtik qrupu

Antiaqreqant vasitə.

ATC kodu: B01AC30.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Təsir mexanizmi

Klopidogrel, aktiv metabolitlərindən biri trombositlərin aqreqasiyasının inhibitoru olan dərmanonüdür. Trombositlərin aqreqasiyasının qarşısını alan aktiv metabolitin əmələ gəlməsi üçün klopidogrel sitoxrom P₄₅₀ (CYP₄₅₀) sisteminin izoenzimlərindən istifadə etməklə metabolizə edilməlidir. Klopidogrelin aktiv metaboliti ADF-in trombosit P₂Y₁₂ reseptoruna bağlanmasını və sonradan qlikoprotein IIb/IIIa kompleksinin ADF vasitəçiliyi ilə aktivləşməsini selektiv şəkildə inhibə edir, bu da trombositlərin aqreqasiyasının azalmasına gətirib çıxarır. Geri dönməyən əlaqə səbəbindən trombositlər həyatlarının qalan hissəsi üçün (təxminən 7-10 gün) ADF stimullaşdırılmasına qarşı immunitet saxlayırlar və normal trombosit funksiyasının bərpası trombosit dövriyyəsinin sürətinə uyğun bir sürətlə baş verir.

ADF-dən başqa aqonistlər tərəfindən törədilən trombosit aqreqasiyası da sərbəst buraxılan ADF tərəfindən artan trombosit aktivasiyasını bloklada etməklə inhibə edilir.

Çünki aktiv metabolitin formalaşması sitoxrom P₄₅₀ sisteminin izoenzimlərinin iştirakı ilə baş verir, bəziləri polimorfizmdə fərqlənə bilər və ya digər dərmanlar tərəfindən inhibə edilə bilər, bütün xəstələrdə trombositlərin aqreqasiyasının adekvat inhibəsi ola bilməz.

Qəbulun ilk günündən 75 mq dozada klopidogrelin gündəlik qəbulu ilə ADF-in səbəb olduğu trombositlərin aqreqasiyasının əhəmiyyətli dərəcədə pozulması baş verir ki, bu da 3-7 gün ərzində tədricən artır və sonra sabit səviyyəyə çatır (tarazlıq vəziyyəti yarandıqda). Tarazlıq vəziyyətində trombositlərin yığılması orta hesabla 40-60% azalır. Klopidogrelin dayandırılmasından sonra trombositlərin yığılması və qanaxma müddəti orta hesabla 5 gün ərzində tədricən ilkin səviyyəyə qaydır.

Asetilsalisil turşusu (AST) klopidoqrelin təsirindən fərqli və onu tamamlayan antiaqreqant təsir mexanizminə malikdir. AST, prostaglandin siklooksigenaza-1-in (COX-1) geri dönməz inhibəsi və nəticədə trombositlərin aqreqasiyası və vazokonstriksiyasının induktoru olan tromboksan A₂-nin əmələ gəlməsinin azalması səbəbindən trombositlərin yapışmasının qarşısını alır. Bu təsir trombositlərin ömrü boyu davam edir.

AST klopidoqrelin ADF-in induksiya etdiyi trombositlərin aqreqasiyasına inhibitor təsirini dəyişmir, klopidoqrel isə AST-nın kollagenin səbəb olduğu trombositlərin aqreqasiyasına təsirini gücləndirir.

Həm monoterapiyada, həm də eyni vaxtda istifadə edilən aktiv maddələr, aterosklerotik damar zədələnmələrinin hər hansı bir lokalizasiyasında, xüsusən də beyin, koronar və ya periferik arteriyaların zədələnmələrində aterotrombozun inkişafının qarşısını ala bilər.

ACTIVE-A klinik tədqiqatı göstərdi ki, atrial fibrilasiyalı xəstələrdə damar ağrılaşmaları üçün ən azı bir risk faktoru olan, lakin dolayı antikoagulyantlar qəbul edə bilməyən xəstələrdə klopidoqrel AST ilə kombinasiyada (tək AST qəbulu ilə müqayisədə) kombinə edilmiş insult, miokard infarktı hallarını azaldır. Infarkt, mərkəzi sinir sisteminin damarları xaricində sistemik tromboemboliya və ya damar ölümü, insult riskini daha çox azaldır.

Plasebo ilə birlikdə AST qəbulu ilə müqayisədə klopidoqrelin AST ilə kombinasiyada qəbulunun üstünlüyü erkən aşkarlanmış və bütün tədqiqat dövründə (5 ilə qədər) davam etmişdir. AST ilə kombinasiyada klopidoqrel qəbul edən xəstələr qrupunda əsas damar ağrılaşmaları riskinin azalması əsasən insult hallarının daha çox azalması ilə əlaqədar olmuşdur.

Klopidoqrelin AST ilə kombinasiyada qəbulu zamanı istənilən şiddətdə insult riski azalıb, həmçinin AST ilə kombinasiyada klopidoqrel qəbul edən qrupda miokard infarktı hallarının azalması tendensiyası müşahidə olunub, lakin MSS damarlarından kənarda tromboemboliyanın tezliyi və ya damar xəstəliklərindən ölüm səbəblərində heç bir fərq yox idi. Bundan əlavə, klopidoqrelin AST ilə birlikdə istifadəsi ürək-damar patologiyası üçün hospitalizasiya hallarının ümumi sayını azaldır.

Farmakokinetikası

Absorbsiyası

Klopidoqrel

Gündəlik 75 mq dozada və ümumi müalicə kursu zamanı qəbulu ilə klopidoqrel bağırsaqdan sürətlə sorulur. Plazmada dəyişməmiş klopidoqrelin orta C_{max} (75 mq-lıq bir dozanın oral qəbulundan sonra təqribən 2,2-2,5 ng/ml) onun birdəfəlik qəbulundan təxminən 45 dəqiqə sonra əldə edilir. Klopidoqrelin metabolitlərinin böyrəklər tərəfindən atılmasına görə, onun udulması təxminən 50% təşkil edir.

Asetilsalisil turşusu

Absorbsiyadan sonra AST salisilik turşunun əmələ gəlməsi ilə hidrolizə məruz qalır, C_{max}-a qan plazmasında AST qəbulundan 1 saat sonra çatır. Sürətli hidroliz səbəbindən, Aspigrol qəbul edildikdən 1,5-3 saat sonra qan plazmasında AST praktiki olaraq aşkar edilmir.

Metabolizm

Klopidoqrel

Klopidoqrel qaraciyərdə geniş şəkildə metabolizə olunur. *In vitro* və *in vivo* olmaqla, klopidoqrel iki metabolik yolla metabolizə olunur. Birinci yol: metabolizm fermentlərin (esterazların) köməyi ilə həyata keçirilir ki, bu da aktiv olmayan bir metabolit – karboksil turşunun törəməsinin hidrolizinə səbəb olur (qan dövranında ki, metabolitlərin 85%-ni təşkil edir). İkinci yol: sitoxrom P₄₅₀ sisteminin bir neçə izoenziminin köməyi ilə baş verir. Eyni zamanda, klopidoqrel əvvəlcə ara metabolit olan 2-okso-klopidoqrelə metabolizə olunur. 2-okso-klopidoqrelin sonrakı metabolizmi klopidoqrelin tiol törəməsi olan klopidoqrelin aktiv metabolitinin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Aktiv metabolit əsasən CYP1A2, CYP2B6 və CYP3A4 daxil olmaqla bir sıra digər izoenzimlərin iştirakı ilə CYP2C19 tərəfindən əmələ gəlir. *In vitro* tədqiqatlarda təcrid olunmuş klopidoqrelin aktiv tiol metaboliti sürətlə və geri dönməz şəkildə trombosit reseptorlarına bağlanaraq trombositlərin yapışmasının qarşısını alır. Klopidoqrelin 300 mq yükləmə dozasını qəbul etdikdən sonra aktiv metabolitin C_{max} klopidoqrelin 75 mq saxlanma dozasını 4 gün qəbul etdikdən sonrakından 2 dəfə yüksək olur, onun C_{max} isə klopidoqrel qəbul etdikdən təxminən 30-60 dəqiqə sonra əldə edilir.

Asetilsalisil turşusu

AST, klopidoqrel ilə birlikdə qəbul edildikdə, 75-100 mq AST dozaları üçün 0,3-0,4 saat T_½ olan salisil turşuya qan plazmasında sürətlə hidrolizə olunur. Salisil turşu əsasən qaraciyərdə birləşərək salisilurik turşusu, fenol qlükuronid və asil qlükuronid, həmçinin çoxlu sayda kiçik metabolitlər əmələ gətirir.

Paylanma

Klopidoqrel

^{14}C nişanlanmış klopidoqrel qəbul edildikdən sonra 120 saat ərzində radioaktivliyin təqribən 50%-i böyrəklər, təxminən 46%-i isə bağırsaqlar tərəfindən atılır. 75 mq oral birdəfəlik dozadan sonra klopidoqrelin $T_{1/2}$ təqribən 6 saat təşkil edir. Klopidoqrelin birdəfəlik və kurs qəbulundan sonra qanda dolaşan əsas qeyri-aktiv metabolitinin $T_{1/2}$ hissəsi 8 saat təşkil edir.

Asetilsalisil turşusu

Aspigrol qəbul edərkən, salisilik turşusu qan plazmasından təxminən 2 saat ərzində $T_{1/2}$ təşkil edir. Qaraciyərin salisilurik turşusu və fenolik qlükuronid əmələ gətirmə qabiliyyətinin məhdud olması səbəbindən salisilatın metabolizmi doymuşdur və ümumi klirensi yüksək serum konsentrasiyalarında azalır. AST-nın toksik dozalarını (10-20 q) qəbul etdikdən sonra plazma $T_{1/2}$ 20 saata qədər arta bilər. Yüksək AST dozalarında salisilik turşunun xaric edilməsi sıfır dərəcəli kinetikaya uyğundur (yəni xaric olma sürəti ondan asılıdır) plazma konsentrasiyası $T_{1/2}$ ilə 6 saat və ya daha çox təşkil edir.

Dəyişməmiş aktiv maddənin böyrəklər tərəfindən ifrazı sidiyin pH-dan asılıdır. PH-ın 6,5-dən yuxarı artması ilə sərbəst salisilatın böyrək klirensi <5%-dən >80%-ə qədər artır. Terapevtik dozalar qəbul edildikdən sonra salisilik turşu şəklində qəbul edilən dozanın təxminən 10%-i, salisilurik turşusu şəklində qəbul edilən dozanın 75%-i, fenolik qlükuronidlər şəklində qəbul edilən dozanın 10%-i və asil qlükuronidlər şəklində alınan dozanın 5%-i təqribən aşkar edilir.

Xüsusi xəstə qrupları

Bəzi xəstələr qruplarında klopidoqrelin aktiv metabolitinin farmakokinetikası öyrənilməmişdir.

75 yaşdan yuxarı xəstələr.

75 yaşdan yuxarı könüllülərdə gənc könüllülərlə müqayisədə trombositlərin yığılması və qanaxma vaxtı baxımından heç bir fərq əldə edilməmişdir. Yaşlılar üçün dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

18 yaşa qədər uşaqlar

Məlumat yoxdur.

Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələr.

Ciddi böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə (CC 5-15 ml/dəq) klopidoqrelin gündə 75 mq dozada təkrar qəbulundan sonra ADF-nin yaratdığı trombositlərin aqreqasiyasının inhibəsi sağlam olanlarla müqayisədə daha az (25%) olmuşdur. könüllülərdə qanaxma vaxtının uzanması klopidoqrel 75 mq/gün dozada qəbul edən sağlam könüllülərdəkinə bənzəyirdi.

Qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələr.

Ağır qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələrdə (Child-Pugh şkalası üzrə 9 baldan çox) 10 gün ərzində gündəlik 75 mq gündəlik dozada klopidoqrel qəbul etdikdən sonra ADF-nin törətdiyi trombositlərin aqreqasiyasının inhibəsi sağlam könüllülərdəkinə oxşar olmuşdur. Orta qanaxma vaxtı da hər iki qrupda müqayisə edilə bilər.

Aspigrol-in hər iki aktiv maddəsinin farmakokinetikası və metabolizminə əsasən, onlar arasında klinik əhəmiyyətli farmakokinetik qarşılıqlı təsir gözlənilmir.

İstifadəsinə göstərişlər

Terapevtik göstərişlər

► Klopidoqrel və Aspirin artıq həm klopidoqrel, həm də asetilsalisil turşusu (AST) qəbul edən yetkin xəstələrdə aterotrombotik hadisələrin ikincil profilaktikası üçün göstərilir.

► Klopidoqrel və Aspirin müalicənin davam etdirilməsi üçün təyin edilmiş dozalılı kombinasiyalı dərman vasitəsidir:

- ST segmentinin yüksəlməsi olmayan kəskin koronar sindrom (qeyri-stabil angina və ya Q dalğası olmayan miokard infarktı), o cümlədən perkutan koronar müdaxilədən sonra stent qoyulan xəstələr
- Trombolitik terapiya üçün göstəriş olan tibbi müalicə alan xəstələrdə kəskin ST segmentli miokard infarktı.

Əks göstərişlər

Dərmanın hər iki komponentinin olması səbəbindən Klopidoqrel və Aspirin aşağıdakı hallarda əks göstərişdir:

- aktiv maddələrə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıq;
- ağır qaraciyər çatışmazlığı;

- kəskin mədə-bağırsaq xoraları, peptik xora və ya kəllədaxili qanaxma kimi aktiv patoloji qanaxma;
- Qanaxma diatezi;
- 15mg/həftə və daha yüksək metotreksat ilə müalicə.

Bundan əlavə, AST-nın olması səbəbindən onun istifadəsi də əks göstərişdir:

- qeyri-steroid iltihabəleyhinə dərmanlara (QSİÖP) qarşı yüksək həssaslıq və astma, rinit və burun polipləri sindromu. Asetilsalisil turşusunun istifadəsi şiddətli həssaslıq reaksiyalarına (qızarma, hipotenziya, taxikardiya və qusma ilə qan dövrəni şoku daxil olmaqla) səbəb ola bilən əvvəlcədən mövcud olan mastositozlu xəstələr;
- ağır böyrək çatışmazlığı (kreatinin klirensi <30 ml/dəq);
- hamiləliyin üçüncü trimestri.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Qanaxma və hematoloji pozğunluqlar

Müalicə zamanı qanaxmanı göstərən klinik simptomlar baş verdikdə qanaxma və hematoloji mənfi reaksiyalar riski ilə əlaqədar olaraq dərhal qan hüceyrələrinin sayılması və ya digər müvafiq testlər nəzərdən keçirilməlidir. Klopidoqrel və aspirin travma, cərrahiyyə və ya digər patoloji vəziyyətlər nəticəsində qanaxmanın artması riski olan xəstələrdə, həmçinin COX-2 inhibitorları, heparin, qlikoprotein IIb/IIIa inhibitorları, selektiv dərmanlar daxil olmaqla digər QSİÖP-lərlə, serotoninin geriye udulmasının inhibitorları (SSRI), trombolitiklər və ya qanaxma riski ilə əlaqəli digər dərmanlarla, məsələn, pentoksifillin müalicə alan xəstələrdə ikili antiaqreqant agent kimi ehtiyatla istifadə edilməlidir. Xəstələr, xüsusən də müalicənin ilk həftələrində və ya invaziv terapiyadan sonra gizli qanaxma da daxil olmaqla, qanaxmanın hər hansı əlamətlərinə görə diqqətlə izlənməlidir. Ürək əməliyyatları və ya cərrahi əməliyyatlar keçirən xəstələrdə klopidoqrel və aspirinin oral antikoagulyantlarla eyni vaxtda istifadəsi tövsiyə edilmir, çünki bu, qanaxmanın intensivliyini artırma bilər.

Xəstələr planlaşdırılmış əməliyyatdan əvvəl və hər hansı yeni dərman qəbul etməzdən əvvəl həkimlərə və diş həkimlərinə klopidoqrel və aspirin qəbul etdikləri barədə məlumat verməlidirlər. Əgər elektiv cərrahiyyə nəzərdə tutulursa, ikili antiaqreqant terapiyaya ehtiyac yenidən qiymətləndirilməli və tək antiaqreqant agentin istifadəsi nəzərdən keçirilməlidir. Xəstənin antiaqreqant terapiyasını müvəqqəti dayandırması lazımdırsa, əməliyyatdan 7 gün əvvəl klopidoqrel və aspirin qəbulu dayandırılmalıdır.

Klopidoqrel və aspirin qanaxma müddətini uzadır və qanaxmaya meyilli zədələri olan xəstələrdə (xüsusilə mədə-bağırsaq və gözdaxili) ehtiyatla istifadə edilməlidir.

Xəstələrə həmçinin bildirilməlidir ki, klopidoqrel və aspirin qəbul edərkən qanaxmanın dayandırılması həmişəkindən daha uzun çəkə bilər və onlar hər hansı qeyri-adi qanaxma (yeri və ya müddəti) barədə həkimə məlumat verməlidirlər.

Tienopiridinlər arasında çarpaz reaksiyalar

Xəstələr tienopiridinlərə (məsələn, klopidoqrel, tiklopidin, prasuqrel) qarşı yüksək həssaslıq tarixinə görə qiymətləndirilməlidir, çünki tienopiridinlər arasında çarpaz reaktivlik bildirilmişdir.

Tienopiridinlər səpgi, angioödem və ya trombositopeniya və neytropeniya kimi hematoloji çarpaz reaksiyalar kimi yüngüldən şiddətə qədər allergik reaksiyalara səbəb ola bilər. Əvvəllər bir tienopiridinə qarşı allergik və ya hematoloji reaksiya inkişaf etdirmiş xəstələrdə digər tienopiridinə eyni və ya fərqli reaksiyanın inkişaf riski arta bilər. Tienopiridinlərə məlum allergiyası olan xəstələrdə hiperhəssaslıq əlamətlərinin monitorinqi tövsiyə olunur.

AST ilə əlaqədar ehtiyatlılıq tələb olunur

- Astma və ya allergik xəstəlikləri olan xəstələrdə, çünki onlar yüksək həssaslıq reaksiyaları riski altındadırlar.
- Podaqra olan xəstələrdə AST-nın aşağı dozası urat konsentrasiyasını artırdığından.
- 18 yaşdan kiçik uşaqlarda AST ilə Reye sindromu arasında mümkün əlaqə mövcuddur. Reye sindromu ölümcül ola bilən çox nadir bir xəstəlikdir.
- Bu dərman preparatı hemoliz riski səbəbindən qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza (G6PD) çatışmazlığı olan xəstələrə yaxın tibbi nəzarət altında tətbiq edilməlidir.

- Alkoqol AST ilə qəbul edildikdə mədə-bağırsaq zədələnmə riskini artırma bilər. Xəstələr klopidogrel və AST ilə birlikdə alkoqol qəbulu zamanı mədə-bağırsaq traktının zədələnməsi və qanaxma riskləri barədə məlumatlandırılmalıdırlar.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP)

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) çox nadir hallarda klopidogreldən istifadə edildikdən sonra, bəzən qısamüddətli təsirdən sonra bildirilmişdir. Trombositopeniya və ya nevroloji təzahürlər, böyrək funksiyasının pozulması və ya hərarətlə əlaqəli mikroangiopatik hemolitik anemiya ilə xarakterizə olunur. TTP, plazmaferez də daxil olmaqla, təcili müalicə tələb edən potensial ölümcül vəziyyətdir.

Mədə-bağırsaq traktı

Mədə xorası və ya mədə-bağırsaq qanaxması və ya yüngül yuxarı mədə-bağırsaq simptomları olan xəstələrdə klopidogrel və aspirin ehtiyatla istifadə edilməlidir, çünki bu, mədə qanaxmasına səbəb ola bilən mədə xorası ilə əlaqələndirilə bilər. Qarın ağrısı, ürək yanması, ürəkbulanma, qusma və mədə-bağırsaq qanaxması daxil olmaqla, arzuolunmaz mədə-bağırsaq təsirləri baş verə bilər. Dispepsiya kimi kiçik mədə-bağırsaq simptomları tez-tez olur və terapiya zamanı istənilən vaxt baş verə bilər. Həkimlər mədə-bağırsaq traktının əvvəlki simptomları olması belə, mədə-bağırsaq traktının xorası və qanaxma əlamətlərinə qarşı diqqətli olmalıdırlar. Xəstələr mədə-bağırsaq traktında xoşagəlməz simptomlar baş verdikdə hansı tədbirlərin görülməsi barədə məlumatlandırılmalıdırlar.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Qanaxma riski ilə əlaqəli dərmanlar

Potensial əlavə təsirə görə qanaxma riski artır. Qanaxma riski ilə əlaqəli dərman vasitələrinin eyni vaxtda istifadəsi ehtiyatla aparılmalıdır

Oral antikoagulyantlar

Klopidogrelin və aspirinin oral antikoagulyantlarla eyni vaxtda istifadəsi tövsiyə edilmir, çünki bu, qanaxmanın intensivliyini artırma bilər. Klopidogrelin 75 mq/gün dozada qəbulu S-varfarinin farmakokinetikasını və ya uzunmüddətli varfarin terapiyası alan xəstələrdə beynəlxalq normallaşdırılmış nisbəti (INR) dəyişməyə də, klopidogrelin varfarinlə eyni vaxtda istifadəsi qanaxma riskini artırır.

Heparin

Sağlam könüllülər üzərində aparılan klinik tədqiqatda klopidogrel istifadəsi heparinin dozasının dəyişdirilməsini və ya heparinin laktalanmaya təsirini tələb etməmişdir. Heparinin eyni vaxtda qəbulu klopidogrel tərəfindən törədilən trombositlərin yığılmasının inhibəsinə təsir göstərməmişdir. Klopidogrel, aspirin və heparin arasında farmakodinamik qarşılıqlı təsir mümkündür, bu da qanaxma riskinin artmasına səbəb olur. Buna görə də, eyni vaxtda istifadə ehtiyatla aparılmalıdır.

QSIÖP

Sağlam könüllülər üzərində aparılan klinik tədqiqatda klopidogrel və naproksenin eyni vaxtda qəbulu mədə-bağırsaqda gizli qan itkisini artırır. Buna görə də, NSAİD-lərin, o cümlədən COX-2 inhibitorlarının eyni vaxtda istifadəsi tövsiyə edilmir. Eksperimental məlumatlar göstərir ki, ibuprofen eyni vaxtda istifadə edildikdə aspirinin aşağı dozalarının trombositlərin aqreqasiyasına təsirini maneə törədə bilər. vivo klinik məlumatları göstərir ki, ibuprofenin müntəzəm istifadəsi ilə bağlı heç bir qəti nəticə çıxarıla bilməz və ibuprofenin təsadüfi istifadəsi ilə klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsir ehtimal olunmur.

Metamizol

Metamizol eyni vaxtda qəbul edildikdə AST-nın trombositlərin aqreqasiyasına təsirini azalda bilər. Buna görə də bu kombinasiya kardioproteksiya üçün aşağı dozada AST qəbul edən xəstələrdə ehtiyatla istifadə edilməlidir.

Proton Pompası İnhibitorları

Gündə bir dəfə 80 mq omeprazol ya klopidogrellə eyni vaxtda, ya da iki dərmanın qəbulu arasında 12 saat aralığında aktiv metabolitin ekspozisiyasını 45% (yükkləmə dozası) və 40% (davamedici doza) azaldır. Azalma trombositlərin aqreqasiyasının 39% (yükkləmə dozası) və 21% (davamedici doza) azalması ilə əlaqələndirildi. Esomeprazol da oxşar qarşılıqlı təsir göstərmişdir. Həm müşahidə, həm də klinik tədqiqatlar zamanı əsas ürək-damar hadisələri baxımından bu farmakokinetik və farmakodinamik qarşılıqlı təsirinin klinik nəticələrinə dair uyğunsuz məlumatlar bildirilmişdir. Ehtiyat tədbiri olaraq, omeprazol və ya esomeprazolun eyni vaxtda istifadəsindən qaçınılmalıdır.

Lansoprozol və ya pantoprozol klopidogrelin antitrombosit aktivliyinə daha az təsir edir. Nəticələrə əsasən birlikdə istifadə oluna bilər.

Digər dərman preparatları

Farmakodinamik və farmakokinetik qarşılıqlı təsir potensialını araşdırmaq üçün klopidogrel və digər eyni vaxtda qəbul edilən dərman vasitələri ilə bir sıra digər klinik tədqiqatlar aparılmışdır. Klopidogrelin atenolol, nifedipin və ya həm atenolol, həm də nifedipinlə birgə tətbiqi zamanı klinik əhəmiyyətli farmakodinamik qarşılıqlı təsir müşahidə edilməmişdir. Bundan əlavə, klopidogrelin farmakodinamik fəaliyyətinə fenobarbital və ya estrogenin birgə qəbulu əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərməmişdir.

Diqoksin və ya teofillinin farmakokinetikası klopidogrellə birgə qəbul edildikdə dəyişdirilməmişdir. Antasidlər klopidogrelin udulma dərəcəsini dəyişdirməmişdir.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik

Hamiləlik dövründə klopidogrel və aspirinin təsiri ilə bağlı heç bir klinik məlumat yoxdur. Klopidogrel və Aspirin hamiləliyin ilk iki trimestrində qadının klinik vəziyyəti klopidogrel/AST ilə müalicə tələb etmədiyi halda istifadə edilməməlidir.

Preparat hamiləliyin üçüncü trimestrində əks göstərişdir.

Klopidogrel

Hamiləlik dövründə klopidogrelə məruz qalma ilə bağlı heç bir klinik məlumat olmadığından, ehtiyat tədbiri kimi hamiləlik dövründə klopidogreldən istifadə edilməməsinə üstünlük verilir. Heyvan tədqiqatları hamiləlik, dölnün inkişafı, doğuş və ya postnatal inkişafı ilə bağlı birbaşa və ya dolaylı zərərli təsirləri göstərmir.

Klinik tədqiqatlar göstərir ki, xüsusi monitorinq tələb edən məhdud məməliq istifadəsi üçün gündə 100 mq-a qədər olan dozalar təhlükəsiz görünür.

Hamiləliyin altıncı ayının əvvəlindən bütün prostaglandin sintez inhibitorları özünü göstərə bilər:

Döl üçün:

- kardiopulmoner toksiklik (arterioz kanalının vaxtından əvvəl bağlanması və ağciyər hipertenziyası ilə);
- oligo-hidroamniozis ilə böyrək çatışmazlığına qədər inkişaf edə bilən böyrək disfunksiyası;

Hamiləliyin sonunda ana və yenidoğulmuş:

- qanaxma vaxtının mümkün uzanması, hətta çox aşağı AST dozalarında da baş verə bilən antiaqreqasiya effekti;
- doğuşun gecikməsi və ya uzanması ilə nəticələnən uşaqlıq daralmasının qarşısının alınması.

Ana südü ilə qidalanma

Klopidogrelin insan ana südü ilə xaric olub-olmadığı məlum deyil. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar klopidogrelin süd ilə ifraz olunduğunu göstərdi. AST-nın insan südünə məhdud miqdarda xaric edildiyi məlumdur. Klopidogrel və Aspirin ilə müalicə zamanı ana südü ilə qidalanma dayandırılmalıdır.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Klopidogrel və Aspirin nəqliyyat vasitələrini və mexanizmləri idarə etmək qabiliyyətinə heç bir təsir göstərmir və ya cüzi təsir göstərir.

İstifadə qaydası və dozası

Daxilə, yeməkdən asılı olmayaraq, gündə 1 dəfə.

Aspigrol klopidogrel və AST ilə müalicəyə başladıqdan sonra müvafiq dozalarda ayrı-ayrı dərmanlar kimi istifadə olunur və klopidogrel və AST-nın fərdi dərmanlarını əvəz edir.

CYP2C19 izofermentinin normal aktivliyi olan böyüklər və 75 yaşdan yuxarı xəstələr

Kəskin koronar sindrom

Müalicə simptomlar yaranıqdan sonra mümkün qədər tez başlanır.

Aspigrol 1 tablet gündə 1 dəfə qəbul edilməlidir. Aspigrol ayrı-ayrı dərmanlar şəklində AST ilə birlikdə klopidogrelin bir yükləmə dozasını qəbul etdikdən sonra, yəni 300 mq dozada klopidogrel və 75-325 mq dozada AST qəbul edildikdən sonra başlanır.

ST-seqmentinin yüksəlməsi trombolitiklərlə birlikdə və ya olmadan.

AST-nın daha yüksək dozalarının istifadəsi qanaxma riskinin artması ilə əlaqəli olduğundan, bu göstərici üçün AST-nın tövsiyə olunan dozası 100 mq-dan çox olmamalıdır. 75 yaşdan yuxarı xəstələrdə kəskin ST segmentli miokard infarktı zamanı klopidoqrellə müalicə onun yükləmə dozasını qəbul etmədən başlamalıdır.

Qeyri-ST yüksəlmiş ACS (qeyri-stabil angina və ya Q dalğası olmayan miokard infarktı) olan xəstələrdə maksimum faydalı təsir müalicənin 3-cü ayında müşahidə olunur.

Müalicənin optimal müddəti rəsmi olaraq müəyyən edilməmişdir. Klinik tədqiqatların məlumatları dərmanı 12 aya qədər qəbul etməyi dəstəkləyir.

ST segmentinin yüksəlməsi ilə kəskin miokard infarktı olan xəstələrdə müalicə ən azı 4 həftə davam etdirilməlidir.

Atrial fibrilasiya

Aspigrol dərmanı 1 tablet qəbul edilməlidir. Gündə 1 dəfə, ayrı-ayrı preparatlar kimi klopidoqrel 75 mq və AST 100 mq ilə müalicəyə başladıqdan sonra.

CYP2C19 izoenziminin genetik olaraq müəyyən edilmiş azalmış aktivliyi olan xəstələr

CYP2C19 izoenziminin aşağı aktivliyi klopidoqrelin antiaqreqant təsirinin azalması ilə əlaqələndirilir. CYP2C19 izoenziminin aşağı aktivliyi olan xəstələrdə klopidoqrelin daha yüksək dozalarının (600 mq – yükləmə dozası, sonra gündə 1 dəfə 150 mq) istifadəsi klopidoqrelin antiaqreqant təsirini artırır. Bununla birlikdə, hazırda klinik nəticələri nəzərə alan klinik tədqiqatlarda CYP2C19 izoenziminin genetik olaraq müəyyən edilmiş aşağı aktivliyi səbəbindən metabolizmi azalmış xəstələr üçün klopidoqrelin optimal doza rejimi müəyyən edilməmişdir.

Əlavə təsirləri

Tək klopidoqrelin, tək AST və ya klopidoqrelin AST ilə birlikdə istifadəsi ilə ya klinik sınaqlar zamanı, ya da spontan bildirilmiş əlavə reaksiyalar aşağıdakı kimi verilmişdir. Onların tezliyi aşağıdakı konvensiyalarla müəyyən edilir: tez-tez ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nadir hallarda ($\geq 1/1000$ -dən $< 1/100$ -ə qədər); nadir hallarda ($\geq 1/10000$ -dən $< 1/1000$ -ə qədər); çox nadir ($< 1/10000$), məlum deyil (mövcud məlumatlar əsasında qiymətləndirilə bilməz). Hər bir orqan sistemi sinfində əlavə reaksiyalar şiddətin azalan ardıcılığı ilə təqdim olunur. Aspigrolun əlavə təsirləri aşağıdakı orqan sistemi pozğunluqları ilə müşahidə olunur:

Qan və limfa sisteminin pozğunluqları

Bəzən-trombositopeniya, leykopeniya, eozinofiliya; nadir hallarda-neytropeniya; çox nadir hallarda-Trombotik trombositopenik purpura (TTP), sümük ilişi çatışmazlığı, aplastik anemiya, pansitopeniya, bititopeniya, aqranulositoz, ağır trombositopeniya, qazanılmış hemofiliya A, qranulositopeniya, hemolitik anemiya.

Gastrointestinal pozğunluqlar

Tez-tez-mədə-bağırsaq qanaxması, ishal, qarın ağrısı, dispepsiya; bəzən-mədə və onikibarmaq bağırsaq xorası, qastrit, qusma, ürəkbulanma, qəbizlik, meteorizm; nadir hallarda-retroperitoneal qanaxma; çox nadir hallarda-mədə-bağırsaq və retroperitoneal qanaxma ölümcül nəticə ilə, pankreatit. Yuxarı mədə-bağırsaq traktının pozğunluqları (ezofagit, ezofagus xorası, perforasiya, eroziv qastrit, eroziv duodenit; mədə-duodenal xora/perforasiya); aşağı mədə-bağırsaq pozğunluqları və böyük bağırsaq xoraları, kolit və bağırsaq perforasiyası; qastralgiya kimi yuxarı mədə-bağırsaq simptomları, hipoxisemiya, porfiriya;

Hepatobiliar pozğunluqlar

Çox nadir hallarda-kəskin qaraciyər çatışmazlığı, qaraciyərin əsasən hepatosellülar zədələnməsi, hepatit, qaraciyər fermentlərinin yüksəlməsi, qaraciyər funksiyası pozulması, xroniki hepatit;

Böyrək və sidik yollarının pozğunluqları

Çox nadir hallarda-hematouriya; nadir hallarda-böyrək çatışmazlığı, kəskin böyrək çatışmazlığı (xüsusilə böyrək çatışmazlığı, ürək dekomensasiyası, nefritik sindromu və ya diuretiklərlə birgə müalicəsi olan xəstələrdə), qlomerulonefrit, qanda kreatinin səviyyəsinin artması.

Sinir sistemi pozğunluqlar

Kəllədaxili qanaxma, baş ağrısı, paresteziya, qıcolmalar, halusinasiyalar, göz qanaxması, vertiqo, karlıq.

Digər

Hematoma, vaskulit, hipotenziya, ciddi hemorragiya, anafilaktik reaksiyalar, anafilaktik şok, bronxospazm, interstisial pnevmoniya, tənəffüs yolu qanaxması, qızdırma.

Doza həddinin aşılması

Klopidoqrel

Klopidoqrelin həddindən artıq dozada qəbulundan sonra qanaxma vaxtının uzanmasına və sonrakı qanaxma ağırlaşmalarına səbəb ola bilər. Əgər qanaxma müşahidə olunarsa, müvafiq terapiya nəzərdən keçirilməlidir. Klopidoqrelin farmakoloji aktivliyinə qarşı antidot tapılmamışdır. Uzun qanaxma vaxtının təcili korreksiyası tələb olunarsa, trombositlərin köçürülməsi klopidoqrelin təsirini geri qaytara bilər.

Asetilsalisil turşusu

Aşağıdakı simptomlar orta intoksikasiya ilə əlaqələndirilir: başgicəllənmə, baş ağrısı, tinnitus, çəşqınlıq və mədə-bağırsaq simptomları (ürəkbulanma, qusma və mədə ağrısı). Şiddətli intoksikasiya ilə turşu-əsas balansının ciddi pozulması baş verir. İlk hiperventilyasiya tənəffüs alkalozuna səbəb olur. Sonradan tənəffüs mərkəzinə depressiv təsir nəticəsində tənəffüs asidozları meydana gəlir. Metabolik asidoz da salisilatların olması səbəbindən baş verir.

AST/klopidoqrelin sabit kombinasiyasının həddindən artıq dozası klopidoqrel və AST-nın farmakoloji aktivliyi səbəbindən qanaxmanın artması və sonrakı hemorragik ağırlaşmalarla əlaqələndirilə bilər.

Asetilsalisil turşusunun həddindən artıq dozası ilə qeyri-kardiogen ağciyər ödemi baş verə bilər.

Zəhərli doza qəbul edilərsə, xəstəxanaya yerləşdirmə lazımdır. Orta dərəcədə intoksikasiya ilə qusmağa cəhd edə bilərsiniz; bu kömək etmirsə, mədə yuyulması edilməlidir. Sonra aktivləşdirilmiş kömür (adsorbent) və natrium sulfat (laksatif) tətbiq olunur.

Buraxılış forması

15 tablet blisterdə. 2 blister içlik vərəqi ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C-dən çox olmayan temperaturda, işıqdan qorunan, sərin, quru və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Opsonin Pharma Limited, Bangladesh.

Rupatali, Barisal, Bangladesh.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

Opsonin Pharma Limited, Bangladesh.

Opsonin Building, 30 New Eskaton Road, Dhaka 1000, Bangladesh.