

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ТРОМБОНЕТ®

Препаратнинг савдо номи: Тромбонет®

Таъсир этувчи модда (ХПН): клопидогрель

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: 75 мг клопидогрелга қайта ҳисоблаганда 97,875 мг клопидогрел бисульфати (клопидогрел гидросульфати);

ёрдамчи моддалар: маннит (Е 421), микрокристалл целлюлоза, паст алмаштирилган гидроксипропилцеллюлоза, гидрогенланган канақунжут мойи, полиэтиленгликоли, Opadry II 85F 240069 Pink (поливинил спирти, титан диоксиди (Е 171), тальк, темир (III) оксиди (Е 172), темир (II) оксиди (Е 172), полиэтиленгликоль);

Таърифи: думалоқ шакли, икки ёқлама қаварик, оч пушти рангдан тўқ пушти ранггача булган плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: антитромботик воситалар. Гепариндан ташқари антиагрегантлар. Клопидогрел.

АТХ коди: B01AC04

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Таъсир механизми. Клопидогрель аденозиндифосфатни (АДФ) тромбоцитларнинг юзасидаги рецепторлар билан боғланишини ва АДФ таъсири остида GPIIb/IIIa комплексини кейинги фаоллашувини селектив сусайтиради ва шу орқали тромбоцитлар агрегациясини сусайтиради. Тромбоцитлар агрегациясини фаол ингибициясини ҳосил бўлиши учун клопидогрелнинг биотрансформацияси зарур. Клопидогрель шунингдек бошқа агонистлар чақирган агрегацияни, АДФ дан ҳалос бўлган тромбоцитларнинг фаоллигини ошишини блокада қилиш йўли билан сусайтиради. Клопидогрель Тромбоцитнинг АДФ рецепторларини қайтмас модификация қилади. Шундай қилиб, клопидогрель билан ўзаро таъсирлашган тромбоцитлар уларнинг ҳаётининг охиригача ўзгаради. Тромбоцитларнинг нормал фаолияти тромбоцитларни янгиланиш тезлигига мос тезликда тикланади.

Фармакодинамик самаралари. Препаратни 75 мг такрорий суткалик дозада қўллашнинг биринчи кундан АДФ-индукцияланган тромбоцитларнинг агрегациясини аҳамиятли секинлаштириш кузатилади. Бу ҳаракат 3 ва 7 кунлар орасида жадал кучаяди ва барқарорлашади. Барқарор ҳолатда 75 мг суткалик доза таъсири остида агрегациясини сусайтиришнинг ўртача даражаси 40% дан 60% гачани ташкил этади. Тромбоцитлар агрегацияси ва қон кетиш давомийлиги даволаш тўхтатилгандан кейин ўртача 5 кундан кейин дастлабки даражага қайтади.

Клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги. Клопидогрелнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги беш икки томонлама яширин тадқиқотларда баҳоланган, уларда 88000 дан ортиқ пациентлар иштирок этган: CAPRIE тадқиқотида – клопидогрел АСК билан солиштирилган, ва CURE, CLARITY, COMMIT ва ACTIVE-A тадқиқотларида, клопидогрел ва плацебо, иккаласи АСК билан мажмуада ва бошқаси стандарт даволаш билан солиштирилган.

Яқинда юз берган миокард инфаркти (МИ), инсульт ёки периферик артерияларнинг аниқланган касаллиги. CAPRIE тадқиқотида атеротромбози бўлган беморлар киритилган,

улар яқинда кузатилган миокард инфаркти (<35 кундан олдин), яқинда кузатилган ишемик инсульт (7 кундан то 6 ойгача олдин) ёки тасдиқланган периферик артерия касалликлари (ПАК) кўринишида бўлган. Пациентлар суткада 75 мг клопидогрел ёки суткада 325 мг АСК олиш учун рандомизацияланган, шундан кейин улар 1 дан 3 йилгача кузатув остида бўлган. Миокард инфаркти кичик гуруҳида кўпчилик пациентлар миокард инфаркти ривожлангандан кейин биринчи бир неча кун АСК қабул қилганлар.

Клопидогрел АСК билан солиштирганда янги ишемик ҳодисалар ривожланишнинг учраш тезлигини ишончли пасайтирган (мажмуавий якуний нуқта миокард инфаркти, ишемик инсульт ва ўлим билан якунланишдан иборат). Иккиламчи якуний нуқта сифатида умумий ўлимнинг тахлили клопидогрел (5,8%) ва АСК (6%) билан даволаш орасида аҳамиятли фарқларни аниқламаган.

Мувофиқ касалликлар (миокард инфаркти, ишемик инсульт ва ПАК) бўйича кичик гуруҳларнинг тахлили, энг катта самара ПАК бўлган пациентларда, айниқса миокард инфарктини ўтказганларда, камроқ самара (у АСК самарасидан ишончли фарқ қилмайди) инсулти бўлган пациентларда кузатилишини кўрсатган. Тадқиқотга киритилган, яқинда миокард инфарктини ўтказган пациентларда, клопидогрелнинг таъсири кўпсонли кўрсаткичлар бўйича кам бўлган, лекин бунда у АСК таъсиридан статистик ишончли фарқ қилган. Бундан ташқари, турли ёшдаги беморлар кичик гуруҳининг тахлили, клопидогрелнинг яхши самараси 75 ёшдан катта пациентларда, ≤75 ёшдаги пациентлардагига қараганда паст эканлигидан далолат беради.

CAPRIE тадқиқотлари қуввати етарли бўлмаганлиги туфайли, алоҳида кичик гуруҳлар учун самарадорлигини баҳолаш, турли касалликлари бўлган беморлар учун хавфни пасайишига нисбатан фарқлар ҳақиқатда мавжудми, ёки фарқлар тасодифий бўлганми, аниқ бўлмай қолмоқда.

Ўткир коронар синдром. CURE тадқиқотида ST сегментининг кўтарилишисиз ўткир коронар синдроми (ностабил стенокардия ёки Q тишининг патологияси бўлмаган миокард инфаркти) бўлган пациентлар киритилган, уларда охириги 24 соатда кўкракда оғриқ хуружи ёки ишемия симптомлари кузатилган. Пациентларда янги ишемия ҳақида далолат берувчи ЭКГ да ўзгаришлар, ёки юрак ферментлари фаоллигини ёки тропонин I ёки T ни норманинг юқори чегараси билан солиштирганда минимум икки бараварига ошиши кузатилган. Беморлар клопидогрел (юклама доза – 300 мг, сўнгра - суткада 75 мг) ёки плацебо, иккаласи АСК (75-325 мг суткада 1 марта) ва бошқа стандарт даволаш билан мажмуада, олиш учун рандомизация қилинган. Даволашнинг давомийлиги 1 йилгача бўлган.

CURE тадқиқотида 6,6% пациентлар шунингдек GPIIb/IIIa гликопротеин рецепторларининг антагонисти билан ёндош даволашлар ҳам қабул қилган. 90% дан кўпроқ пациентлар гепарин олган. Бундай ёндош даволаш клопидогрел ва плацебо билан даволашда қон кетишлар пайдо бўлишининг нисбий учраш тезлигига статистик ишончли таъсир қилмаган. Бирламчи якуний нуқтага [юрак-томир ўлими (ЮТЎ), миокард инфаркти (МИ) ёки инсульт] эришган пациентлар сони, клопидогрел гуруҳида 9,3% ни ва плацебо гуруҳида 11,4% ни ташкил қилган. Хавфнинг нисбий пасайиши клопидогрел гуруҳи учун 20% ни ташкил қилган (консерватив даволашда -17%, агар пациентга стент қўйиш билан ёки усиз тери орқали транслюминал коронар ангиопластика ўтказилган бўлса - 29% ва агар уларга аортокоронар шунтлаш ўтказилган бўлса - 10%). Янги юрак-томир ҳодисалар (бирламчи якуний нуқта) ривожланишини олдини олиш, хавфнинг нисбий пасайиши билан юзага келган, улар тадқиқотларга мувофиқ 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 ва 9-12 ой даврида 22%, 32%, 4%, 6% ва 4% ни ташкил қилган. Яъни даволашнинг 3 ойдан кўпроқ ўтгач, клопидогрел + АСК гуруҳида кузатилган ижобий самара бошқа ўсмаган, қон кетишининг хавфи эса қолган (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

CURE тадқиқотида клопидогрелни қўллаш тромболитик даволаш ва GPIIb/IIIa гликопротеин рецепторларининг ингибиторларини қўллаш эхтиёжини пасайтирган.

Мажмуавий бирламчи якуний нуқтага (ЮТЎ, МИ, инсульт ёки рефрактер ишемия) эришган пациентларнинг сони, клопидогрел гуруҳида 16,5% ва плацебо гуруҳида 18,8% ни ташкил

қилган. Хавфнинг нисбий пасайиши клопидогрел гуруҳида 14% ни ташкил қилган. Бундай самара асосан МИ ривожланишини учраш тезлигининг статистик аҳамиятли пасайиши билан боғлиқ бўлган (клопидрел гуруҳида 4,6% ва плацебо гуруҳида 5,8%). Ностабил стенокардия бўйича такрорий госпитализациялар учраш тезлигида ўзгаришлар кузатилмаган.

Турли характерларга (масалан, ностабил стенокардия ёки Q тишча патологиясисиз МИ, хавфлилиқ даражаси пастдан юқоригача, диабет, реваскуляризация зарурати, ёш, жинс) эга бўлган пациентлар гуруҳларида олинган натижалар, бирламчи таҳлил натижалари билан мос келган. Хусусан, стент қўйилган (PCI-CURE) пациентларнинг қўшимча таҳлили (CURE тадқиқотларининг барча гуруҳ пациентлардан 17%), плацебо билан солиштирганда клопидогрел билан даволаганда хавфни аҳамиятли нисбий пасайиши (ХНП) (26,2%) кузатилишини кўрсатган, бу бирламчи якуний нуқта (ЮТЎ, МИ, инсульт) ривожланишини, шунингдек иккинчи мажмуавий бирламчи якуний нуқта (ЮТЎ, МИ, инсульт ёки рефрактер ишемия) учун аҳамиятли ХНП (23,9 %) ни олдини олишда клопидогрелни фойдасига гувоҳлик беради. Бундан ташқари, клопидогрелнинг хавфсизлиқ профили бу кичик гуруҳи пациентларда ҳеч қандай алоҳида изоҳларни келтириб чиқармайди. Шундай қилиб, пациентлар гуруҳининг қўшимча таҳлил натижалари барча тадқиқотлар натижалари билан мос келади.

Клопидогрелнинг ижобий самараси бошқа юрак-қон томир воситалари (гепарин/пастмолекуляр гепарин, GPIIb/IIIa гликопротеин рецепторларининг ингибиторлари, липидларни пасайтирувчи препаратлар, бета-блокаторлар ва ААФ ингибиторлари каби) билан шошилиш ёки давомли даволашлар қабул қилишдан қатъий назар намоёиш қилинган. Клопидогрелнинг самарадорлиги АСК дозасига (75-325 мг суткада 1 марта) боғлиқ бўлмаган.

ST сегментининг кўтарилиши билан ўткир МИ бўлган пациентларда клопидогрелнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги икки рандомизацияланган плацебо-назоратли иккитомонлама яширин CLARITY ва COMMIT тадқиқотларида баҳоланган.

CLARITY тадқиқотига охириги 12 соат давомида ST сегментининг кўтарилиши билан ўткир МИ юзага келган пациентлар киритилган ва тромболитик воситалар билан даволаш режалаштирилган. Пациентлар клопидогрел (300 мг юклама дозада, сўнгра – суткада 75 мг дан) ёки плацебо қабул қилган, иккаласи – АСК (юклама доза – 150-325 мг, шундан кейин – суткада 75 – 162 мг дан), фибринолитик агент ва зарурати бўлганда – гепарин билан мажмуада қабул қилган. Пациентларни кейинги кузатиш 30 кун давом этган. Бирламчи якуний нуқта клиникадан чиқариш олдидан ангиограммада аниқланган, артериянинг инфаркти билан боғлиқ бўлган окклюзия, ўлим билан якунланиш ёки коронар ангиография ўтказиш олдидан МИ қайталаниши бўлган. Ангиография ўтказилмаган пациентлар учун, бирламчи якуний нуқта ўлим билан якунланиш ёки 8 суткагача ёки клиникадан чиқарилгунча МИ қайталаниши бўлган. Пациентлар гуруҳида 19,7% аёллар, 29,2% пациентлар ≥ 65 ёшда бўлган. Умуман 99,7% пациентлар фибринолитиклар (махсус фибрин – 68,7%, махсус бўлмаган фибрин – 31,1%), 89,5% - гепарин, 78,7% - бета-блокаторлар, 54,7% - ААФ ингибиторлар ва 63% - статинларни қабул қилган.

Бирламчи якуний нуқтага клопидогрел қабул қилган гуруҳдан 15% ва плацебо қабул қилган гуруҳдан 21,7% пациентлар эришган. Шундай қилиб, мутлақ пасайиш 6,7% ва клопидогрел фойдасига 36% дан кўпроғини ташкил этган, асосан инфаркт билан боғлиқ артериялар окклюзияси ривожланиши ҳолатларини камайиши билан боғлиқ. Бундай афзаллик ёши, жинси, инфарктнинг жойлашиши ва фибринолитиклар ёки гепарин билан қабул қилаётган даволаш тури бўйича тақсимланган пациентларнинг олдидан белгиланган барча кичик гуруҳларида кузатилган.

COMMIT тадқиқотларининг икки омилли дизайни, охириги 24 соат давомида МИ гумон қилиш имкониятини берувчи симптомларнинг пайдо бўлиши кузатилган пациентларни ўз ичига олган, бу ЭКГ кўрсаткичларини (масалан, ST сегментини кўтарилиши ёки депрессияси, ёки Гис тутамининг чап оёқчасини блокадаси) нормадан оғишлари билан

тасдиқланади. Пациентлар клопидогрел (суткада 75 мг) ёки плацебони АСК (суткада 162 мг) билан биргаликда 28 кун давомида ёки касалхонадан чиқарилганча қабул қилганлар. Мажмуавий бирламчи якуний нуқталар ҳар қандай сабаб бўйича ўлим билан якунланиш ва миокард инфарктини биринчи қайталаниши ёки ўлим билан якунланиши бўлган. Пациентлар гуруҳида 27,8% аёллар, 58,4% пациентлар ≥ 60 ёшдаги ($26\% \geq 70$ ёш) ва 54,5% фибринолитиклар қабул қилган пациентлар бўлган.

Клопидогрел ҳар қандай сабаб бўйича ўлим билан якунланиш ривожланишининг нисбий хавфини 7% га ва инфаркт, инсульт мажмуаси қайталаниши ёки ўлим билан якунланишни нисбий хавфини 9% га статистик ишончли пасайтирган, бунда нисбий ва мутлоқ пасайиш мувофиқ 0,5% ва 0,9% ни ташкил қилган. Бундай самара турли ёш ва жинсидаги пациентларда фибринолитикларни қабул қилишдан қатъий назар кузатилган ва биринчи 24 соат давомида кузатилган.

Юрак бўлмачалари фибрилляцияси. ACTIVE дастури доирасида алоҳида тадқиқотлар бўлган ACTIVE-W ва ACTIVE-A тадқиқотларида, юрак бўлмачалари фибрилляцияси (БФ) бўлган пациентлар киритилган, улар энг камида қон томир бузилишлар пайдо бўлиш хавфли омилидан бири бўлган. Тадқиқотларда киритиш мезонларига асосланиб шифокорлар, агар пациентлар К витамини антагонистлари (КВА) (масалан, варфарин билан) билан даволаш олишга номзод бўлсалар, уларни ACTIVE-W тадқиқотида жалб қилганлар. ACTIVE-A тадқиқотида қарши кўрсатмалар ёки бу даволашни олишга ҳоҳиш йўқлиги туфайли КВА-даволашларни ололмайдиган пациентлар киритилган.

ACTIVE-W тадқиқоти, К витамини антагонистлари билан антикоагулянт даволаш, клопидогрел ва АСК билан даволашга қараганда самаралироқ эканлигини намоён қилган. ACTIVE-A тадқиқоти кўпмарказли рандомизацияланган иккитомонлама яширин плацебо-назоратли тадқиқоти бўлган, унда суткада 75 мг клопидогрел + АСК плацебо + АСК билан таққосланган. АСК тавсия этилган дозаси суткада 75 дан 100 мг гачани ташкил қилган. Пациентлар даволашни 5 йилгача давр давомида қабул қилганлар.

ACTIVE дастури бўйича рандомизацияланган пациентлар, ҳужжат билан тасдиқланган БФ га эга бўлганлар, яъни БФ доимий шакли бор ёки охириги 6 ой давомида пароксизмал БФ энг камида 2 эпизоди бўлган, ва қуйидаги хавф омилларидан ҳеч бўлмаганда бири бор: 75 ёшдан катта ёки 55 дан 74 ёшгача ва/ёки дори билан даволашни талаб қилувчи қандли диабет, ёки ҳужжат билан тасдиқланган ўтказилган МИ, ёки ҳужжат билан тасдиқланган юрак ишемик касаллиги; тизимли артериал гипертензия бўйича олдинги даволаниш; илгари ўтказилган инсульт, транзитор ишемик ҳужум (ТИХ), МНТ структурасини шикасланишисиз тизимли эмболия; юрак чап қоринчасидан қон отилиши кўрсаткичи $<45\%$ билан чап қоринча дисфункцияси ёки ҳужжат билан тасдиқланган периферик томирлар касалликлари. CHADS2 шкаласи бўйича ўртача балл 2 (0-6 чегараларида) ни ташкил қилади.

Тадқиқотлардан пациентларни четлатишнинг асосий мезонларига охириги 6 ой давомида ҳужжат билан тасдиқланган яра касаллиги; анамнездаги мия ички қон кетиши, жиддий тромбоцитопения (тромбоцитлар миқдори $<50 \times 10^9/\text{л}$); клопидогрел ёки перорал антикоагулянтларни (ПАК) қўллаш эҳтиёжи ёки бу икки моддалардан биронтасини ўзлаштираолмаслик киритилган.

ACTIVE-A тадқиқотида киритилган 73% пациентлар, халқаро нормаллаштирилган нисбатни (ХНН) мониторингини ўтказишнинг иложи йўқлиги туфайли, йиқилишга мойиллик ёки бош травмаси, ёки қон кетиши пайдо бўлиши хавфини махсус омили мавжудлиги оқибатида, шифокорнинг ҳулосалари билан боғлиқ КВА олаолмаганлар; 26% пациентларга нисбатан шифокорнинг ҳулосаси пациентнинг КВА олишни ҳоҳламаганлигига асосланган.

Аёллар 41,8% ни ташкил қилган. Ўртача ёш 71 ёшни ташкил қилган, 41,6% пациентлар 75 ёшдан катта бўлган. Умуман олганда 23% беморлар антиаритмик воситалар, 52,1%-бета-блокаторлар, 54,6% - ангиотензинга айлантирувчи фермент ингибиторлари ва 25,4% - статинларни қабул қилганлар.

Бирламчи якуний нуктага (биринчи инсульт пайдо бўлгунча вақт, МИ, МНТ структураларини шикасланишсиз тизимли эмболия ёки ўлим билан якунланиш) эришган пациентларнинг сони, клопидогрел + АСК қабул қилган пациентлар гуруҳида 22,1% ни ва плацебо + АСК гуруҳида 24,4% ни ташкил қилган (хавфнинг нисбий пасайиши 11,1% га), ҳаммадан олдин инсульт ривожланиши учраш тезлигини ахамиятли пасайиши туфайли. Клопидогрел + АСК қабул қилган 7,8% пациентларда, ва плацебо + АСК қабул қилган 10,8% пациентларда инсультлар пайдо бўлган (хавфнинг нисбий пасайиши 28,4% га).

Болалар.

Тромбоз ҳосил бўлишининг хавфи бўлган янги туғилган чақалоқлар ёки 24 ойликкача бўлган гўдаклар иштирокида дозани ошириш билан ўтказилган тадқиқотларда (PICOLO), клопидогрел янги туғилган чақалоқлар ва гўдакларда 0,01, 0,1 ва 0,2 мг/кг кетма-кетли дозаларда ва фақат янги туғилган чақалоқларда 0,15 мг/кг дозада қўлланган. 0,2 мг/кг дозада тромбоцитлар агрегациясини ўртача кўрсаткичи 49,3% ни (5мкМ АДФ-индукцияланган тромбоцитлар агрегацияси) ташкил қилган, бу суткада 75 мг дозада клопидогрел қабул қилган катталардаги шундайлар билан мос бўлган.

Тизимли-ўпка артериал шунти ҳосил қилиш бўйича паллиатив операция ўтказилган цианотик тур туғма юрак нуқсони бўлган болаларнинг (янги туғилган чақалоқлар ва гўдаклар) параллел гуруҳлари иштирокидаги рандомизацияланган икки томонлама яширин тадқиқотида (CLARINET), операциянинг иккинчи босқичини ўтказиш моментига бир вақтда ёндош асосли даволашни ўтказиш билан клопидогрел 0,2 мг/кг ёки плацебо олиш учун рандомизация қилинганлар. Шунтни ҳосил қилиш бўйича паллиатив операция ўтказиш ва текширилаётган препаратни биринчи юбориш орасидаги ўртача вақт 20 кунни ташкил қилган. Тахминан 88% пациентлар бир вақтда АСК (суткада 1 дан 23 мг/кг гача) қабул қилган. Ўлим ҳолатлари, шунт тромбози ёки тромбоз чақирган ходисалар пайдо бўлгандан кейин ҳаётининг 120 кунигача юракда хирургик аралашувлар ўтказишдан ташкил топган, бирламчи мажмуавий якуний нуктага эришиш бўйича гуруҳлар орасида ишончли фарқлар кузатилмаган ва клопидогрел гуруҳида 19,1% ни ва плацебо гуруҳида 20,5% ни ташкил қилган (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг). Клопидогрел гуруҳида ҳам, плацебо гуруҳида ҳам энг кўп учрайдиган реакцияси қон кетишининг ривожланиши бўлган, лекин уларнинг пайдо бўлишини учраш тезлиги бўйича гуруҳлар орасида ишончли фарқлар аниқланмаган. 1-ёшга кириш вақтида шунти бўлган 26 пациентлардаги ножўя кўринишларни кузатишни кейинги узок муддатли даври вақтида, 18-ойликка киргунча клопидогрел қабул қилган. Ушбу кузатиш даври вақтида препаратнинг хавфсизлик профили ўзгармаган.

CLARINET ва PICOLO тадқиқотларида клопидогрелнинг тикланган эритмаси ишлатилган. Катталарда нисбий биокираолишнинг тадқиқотида клопидогрелнинг тикланган эритмаси препаратнинг қайд этилган таблетка шакли билан солиштирганда асосий айланиб юрувчи (нофаол) метаболитини сўрилишини ўхшаш даражаси ва биров юқорироқ тезлигини намоён қилган.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши. 75 мг бир марталик ва кўп марталик дозаларини перорал қабул қилинганидан кейин клопидогрел тез сўрилади. Ўзгармаган клопидогрелнинг плазмадаги ўртача чўққи концентрацияларига (перорал 75 мг бир марталик дозадан кейин тахминан 2,2-2,5 нг/мл) қабул қилинганидан кейин тахминан 45 минут ўтгач эришилган. Клопидогрел метаболитларини сийдик билан чиқарилиши маълумотлари бўйича, сўрилиши 50% дан камроқни ташкил қилади.

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

Метаболизми. Клопидогрел жигарда жадал метаболизмга учрайди. *In vitro* ва *in vivo* шароитларда унинг метаболизмини икки асосий йўли мавжуд: бири эстеразалар

иштирокида амалга оширилади, бунда карбон кислотасининг фаол бўлмаган метаболитини ҳосил бўлиши билан (у плазмада айланиб юрган барча метаболитларнинг 85% ни ташкил қилади) гидролизга олиб келади, бошқаси эса - цитохром P₄₅₀ тизимининг ферментларини жалб этиш билан амалга оширилади. Аввал клопидогрель оралик метаболит 2-оксо-клопидогрелга айланади. 2-оксо-клопидогрелнинг кейинги метаболизми натижасида тиол ҳосиласи – фаол метаболит ҳосил бўлади. Ушбу фаол метаболит асосан CYP2C19 фермент ёрдамида, CYP1A2, CYP2B6 ва CYP3A4 каби CYP тизимининг бир қанча бошқа ферментлари иштирокида ҳосил бўлади. *In vitro* шароитда ажратиб олиган клопидогрелнинг фаол метаболити (тиол ҳосиласи) тромбоцитлардаги рецепторлар билан тез ва қайтмас боғланади, шу билан тромбоцитларнинг агрегациясини олдини олади.

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

Фармакогенетикаси. CYP2C19 ҳам фаол метаболити, ҳам оралик метаболит 2-оксо-клопидогрелни ҳосил бўлишида иштирок этади. Клопидогрелнинг фаол метаболитининг фармакокинетикаси ва *ex vivo* шароитидаги тромбоцитларнинг агрегациясини ўлчаш маълумотлари бўйича антиромбоцитар самаралари CYP2C19 нинг генотипига қараб фарқ қилади.

CYP2C19*1 аллели тўлиқ фаолият кўрсатаётган метаболизмга мувофиқ келади, айтилишида CYP2C19*2 ва CYP2C19*3 аллеллари фаолият кўрсатмайдиган метаболизмга мувофиқ келади. CYP2C19*2 ва CYP2C19*3 аллеллари метаболизми сусайган европеоид (85%) ва монголоид (99%) ирққа мансуб пациентларда фаолиятни пасайтирувчи кўпчиликлари аллеллар учун масъул. Фаолият кўрсатмайдиган ёки пасайган метаболизми билан ассоциацияланган бошқа аллеллар нисбатан кам учрайди. Уларга CYP2C19*4, *5, *6, *7 ва *8 киради. Метаболизми сусайган пациентлар юқорида кўрсатилганидек фаолият кўрсатмайдиган иккита аллелга эга. Чоп этилган маълумотларга кўра, метаболизмни сусайишига мос келувчи CYP2C19 генотиплари Кавказ халқига мансуб 2% вакилида, негроид ирққа мансуб 4% пациентларда ва хитой миллатига мансуб 14% пациентларда учрайди. Ҳозирда CYP2C19 генотипини аниқлаш имкониятини берувчи тестлар мавжуд.

CYP2C19 метаболизмнинг маълум турига (ўта тез, жадал, оралик ва пасайган) мувофиқ келувчи ҳар тўрт гуруҳда 10 тадан, 40 нафар соғлом кўнгилликлар иштироки билан ўтказилган қарама-қарши тадқиқотларда, кейинги суткада 75 мг доза қабул қилиш билан 300 мг доза, шунингдек кейинги суткада 150 мг дозани қабул қилиш билан 600 мг доза қабул қилганда фармакокинетик ва антитромботик самаралари баҳоланган. Даволашнинг ушбу кўринишлари ҳар бир 5 кун давомида (барқарор ҳолатга эришилгунча) қўлланган. Ўта тез, жадал ва оралик метаболизми бўлган шахслар орасида қондаги фаол метаболити концентрациясининг кўрсаткичларида ва тромбоцитлар агрегацияси сусайтирилишини (ТАС) ўртача кўрсаткичларида аҳамиятли фарқлар аниқланмаган. Сусайган метаболизм бўлган шахсларда қондаги фаол метаболитининг концентрацияси, жадал метаболизми бўлган шахслар билан солиштирганда 63-71% га камайган.

300 мг/75 мг дозалар тартиби қўллангандан кейин сусайган метаболизми бўлган шахсларда антитромботик самаралар камроқ ифодаланган, бунда ТАС ўртача кўрсаткичи (5 мкМ АДФ) жадал метаболизми бўлган шахслардаги ТАС 39% (24 соат) ва 58% (5 кун) ва оралик метаболизми бўлган шахслардаги 37% (24 соат) ва 60% (5 кун) билан солиштирганда, 24% ни (24 соат) ва 37% ни (5 кун) ташкил қилган. Сусайган метаболизми бўлган шахсларда 600 мг/150 мг дозалар тартиби қўлланганда, қондаги фаол метаболитининг концентрацияси 300 мг/75 мг дозалар тартибида қўллангандагига қараганда юқори бўлган. Бундан ташқари, ТАС кўрсаткичлари 32%ни (24 соат) ва 61% ни (5 кун) ташкил қилган, 300 мг/75 мг дозалар тартибини олган сусайган метаболизмли шахсларга қараганда, ва

CYP2C19 метаболизм турига қараб ажратилган, 300 мг/75 мг дозалаш тартиби қўлланган бошқа гуруҳларда олинган ўхшаш кўрсаткичлардан юқори бўлган. Клиник самараларни текшириш натижалари бўйича, бу гуруҳ пациентлар учун керакли дозалаш тартиби аниқланмаган.

Клопидогрел қабул қилган пациентларда мувозанат ҳолатининг кўрсаткичларини ҳисоби билан 6 тадқиқотларнинг метатахлилида ўхшаш натижалар намойиш қилинган, бунда қондаги фаол метаболитнинг концентрацияси оралиқ метаболизмли шахсларда 28% га ва сусайган метаболизмли шахсларда 72% га пасайган; тромбоцитлар агрегациясини ингибиция қилиниши (5 мкМ АДФ) ҳам камайган, бунда ТАС кўрсаткичларидаги фарқ, метаболизмни жадал бўлган шахслардаги билан солиштирганда мувофиқ 5,9% ни ва 21,4% ни ташкил қилган.

Клопидогрел қабул қилган пациентларда CYP2C19 генотипини клиник натижаларга таъсири проспектив рандомизацияланган назоратли тадқиқотлар давомида ўрганилмаган. Лекин клопидогрел қабул қилган пациентларда бу самарани баҳолаш мақсадида қатор ретроспектив таҳлиллар ўтказилган, улар учун генотиплаш натижалари мавжуд: CURE, CLARITY-TIMI 28, TRITON-TIMI 38, ACTIVE-A. Бундан ташқари, бир қанча чоп этилган когортли тадқиқотларнинг натижалари мавжуд.

TRITON-TIMI 38 ва 3 когортли тадқиқотлар (Collet, Sibbing, Giusti) таҳлили давомида оралиқ ва сусайган метаболизмни бўлган шахслардан ташкил топган мажмуавий гуруҳ, юрак-қон томир ходисалар (ўлим билан якунланиш, миокард инфаркти ва инсульт) ёки стент тромбози пайдо бўлишининг учраш тезлиги метаболизмни жадал бўлган шахслар билан солиштирганда ахамиятли юқорироқ бўлган.

CHARISMA ва бир когортли тадқиқот (Simon) таҳлили давомида сусайган метаболизмни бўлган шахсларда, жадал метаболизмни бўлган шахслар билан солиштирганда, ходисалар пайдо бўлиши учраш тезлигини ошириш кузатилган.

CURE, CLARITY, ACTIVE-A таҳлилида ва когортли тадқиқотлардан бирида (Trenk) юрак-қон томир ходисалар пайдо бўлишининг учраш тезлиги метаболизмнинг хусусиятларига боғлиқ бўлмаган.

Бу таҳлиллардан биронтаси ҳам сусайган метаболизмни бўлган пациентларда клиник натижаларда фарқни аниқлаш мумкин бўлиши учун, етарли миқдордаги пациентларни ўз ичига олмаган.

Алоҳида тоифадаги пациентлар. Клопидогрелнинг фаол метаболитининг фармакокинетикаси қуйида келтирилган махсус тоифа пациентлада ўрганилмаган.

Буйрак етишмовчилиги. Оғир буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси минутага 5-15 мл) бўлган пациентлар томонидан суткада 75 мг клопидогрел мунтазам қабул қилинганидан кейин тромбоцитларнинг АДФ индукцияланган агрегациясини ингибиция қилиниши, соғлом қўнғиллилардаги худди шундай самарага нисбатан камроқ (25%) намоён бўлган, қон кетиш вақти эса, суткада 75 мг клопидогрел қабул қилган соғлом қўнғиллиларда бўлгани каби, деярли худди шундай ошган. Клиник ўзлаштираолиниши барча пациентларда яхши бўлган.

Жигар етишмовчилиги. Оғир жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда 10 кун давомида суткада 75 мг клопидогрель мунтазам қабул қилинганидан кейин, тромбоцитларнинг АДФ индукцияланган агрегациясини ингибиция қилиниши соғлом қўнғиллиларникидек бўлган. Қон кетиш вақтини ўртача ошириш ҳам иккала гуруҳда бир хил бўлган.

Ирқий мансублик. CYP2C19 нинг ўртача ва кучсиз метаболит фаоллигига масъул бўлган CYP2C19 аллелларини тарқалганлиги ирқий/этник мансубликка қараб фарқ қилади ("Фармакогенетика" бўлимига қаранг). Монголоид ирққа мансуб пациентлар юзасидан, клиник натижалар нуқтаи назаридан CYP генотипланишининг клиник кўрсаткичларини баҳолашга имкон берувчи маълумотлар чекланган.

Хавфсизлиги бўйича клиника олди маълумотлар.

Ҳайвонларда клиника олди тадқиқотлари вақтида энг кўп кузатилган ножўя самаралари жигар томонидан бўлган ўзгаришлардир. Улар одамга суткада 75 мг терапевтик доза

клопидогрелдан деярли 25 марта юқори дозалар юборилганда пайдо бўлган, ва жигар метаболизмида иштирок этувчи ферментларга препаратнинг таъсири бўлган. Клопидогрелнинг терапевтик дозалари қўлланганда одамда жигар метаболизмида иштирок этувчи ферментларга ҳеч қандай таъсири кузатилмаган.

Ҳайвонларга клопидогрелнинг юқори дозалари юборилганда, препаратни меъдада ёмон ўзлаштирилиши кузатилган (гастрит, меъдани эрозив шикастланиши ва/ёки қусиш).

Клопидогрел сичқонларга 78 ҳафта давомида ва каламушларга 104 ҳафта давомида суткада 77 мг/кг дозаларда юборилганда (одамга клопидогрел суткада 75 мг терапевтик дозадан деярли 25 марта юқори), препаратнинг канцероген таъсирининг ҳеч қандай исботлари олинмаган.

In vitro ва *in vivo* шароитларда клопидогрелнинг генотоксиклиги бўйича қатор тадқиқотлари ўтказилган, бироқ улар препаратнинг биронта ҳам генотоксик таъсирини аниқламаган.

Клопидогрел эркак ва урғочи каламушларнинг репродуктив фаолиятига таъсир қилмаган, шунингдек на каламушларга, на қуёнларга тератоген таъсир кўрсатмаган. Урғочи каламушларга лактация даврида клопидогрел юборилганда авлоднинг ривожланишини ахамиятсиз кечикишига олиб келган. Радиофаол нишонланган клопидогрел билан ўтказилган махсус фармакокинетик текширишлар, дастлабки модда ва унинг метаболитларини кўкрак сутига ўтишини исботлаган. Демак, препаратни авлодга бевосита таъсирини ҳам (ахамиятсиз токсик таъсири), билвосита таъсирини ҳам (сутнинг маза сифатларини ёмонлаштириши оқибатида) истисно қилиш мумкин эмас.

Қўлланилиши

Катталарда атеротромбоз кўринишларининг олдини олиш:

- миокард инфаркти (даволашнинг бошланиши - бир неча кундан кейин, лекин пайдо бўлганидан кейин кечи билан 35 кундан кейин), ишемик инсульт (даволашнинг бошланиши - 7 кундан кейин, лекин пайдо бўлганидан кейин кечи билан 6 ойдан кейин) ўтказган ёки периферик артерияларнинг касалликлари (артерияларни шикастланиши ва оёқ қон томирларининг атеротромбози) диагностика қилинган беморларда;
- ўткир коронар синдроми бўлган беморларда:
 - ST сегментини кўтарилишисиз ўткир коронар синдроми (ностабил стенокардия ёки Q тишисиз миокард инфаркти), шу жумладан тери орқали коронар ангиопластикани ўтказиш давомида стент қўйилган беморларда, ацетилсалицил кислотаси билан мажмуада;
 - ST сегментини кўтарилиши билан кечувчи ўткир миокард инфарктида, ацетилсалицил кислотаси билан мажмуада (стандарт медикаментоз даволанаётган ва тромболитик даволаш кўрсатилган беморларда) қўлланади.

Юрак бўлмачалари фибрилляциясида атеротромботик ва тромбоэмболик ҳодисаларнинг олдини олиш.

Клопидогрель АСК билан мажмуада К витамини антагонистлари (КВА) билан даволаш мумкин бўлмаган ва қон кетиши ривожланишининг хавфи паст бўлган қон томир ҳодисаларини пайдо бўлишининг камида битта хавф омилига эга юрак бўлмачалари фибрилляцияси бўлган пациентларда атеротромботик ва тромбоэмболик ҳодисалар, шу жумладан инсультни олдини олиш учун кўрсатилган.

Қўшимча маълумотлар олиш учун “Фармакалогик хусусиятлари” бўлимига қаранг.

Қўллаш усули ва дозалари

Катталар ва кекса ёшдаги пациентлар. Тромбонет® овқат қабул қилишдан қатъий назар, 75 мг дан суткада 1 марта қабул қилинади.

ST сегментини кўтарилишисиз ўткир коронар синдроми бўлган беморларда (нотурғун стенокардия ёки ЭКГ да Q тишисиз миокард инфаркти) клопидогрель билан даволаш 300 мг бир марталик юклама доза билан бошланади, кейин эса суткада бир марта 75 мг дозада (суткада 75-325 мг доза ацетилсалицил кислотаси (АСК) билан) давом эттирилади. АСК

нинг юқорироқ дозаларини қўллаш қон кетиш хавфини ошириши туфайли, ацетилсалицил кислотасининг дозасини 100 мг дан оширмаслик тавсия этилади. Даволашнинг оптимал давомийлиги расмий белгиланмаган. Клиник тадқиқотларнинг натижалари препаратни 12 ойгача қўллаш фойдасига гувоҳлик беради, максимал самара эса 3 ой давомидан кейин кузатилади.

ST сегментини қўтарилиши билан ўткир миокард инфаркти бўлган беморларда клопидогрель 75 мг дан суткада 1 марта, АСК билан мажмуада, тромболитик препаратларни қўллаш билан ёки уларсиз, 300 мг бир марталик юклама дозасидан бошлаб қўлланилади. 75 ёшдан катта беморларни даволаш клопидогрелнинг юклама дозасиз бошланади. Мажмуавий даволашни симптомлар намоён бўлганидан кейин иложи борича эртароқ бошлаш ва камида 4 ҳафта давом эттириш керак. Клопидогрелни АСК билан мажмуада қўллашдан кутиладиган фойда, бу касалликда тўрт ҳафтадан ортик ўрганилмаган.

Юрак бўлмачалари фибрилляцияси бўлган пациентларда клопидогрель суткада 75 мг бир марталик дозада қўлланади. Клопидогрель билан бирга АСК ни (суткада 75-100 мг дозада) қўллашни бошлаш ва даволаш эттириш керак.

Доза ўтказиб юборилган ҳолларда:

- агар навбатдаги дозани қабул қилиш керак бўлган вақтдан 12 соатдан камроқ вақт ўтган бўлса: пациент ўтказиб юборилган дозани дарҳол қабул қилиши керак, кейинги дозани эса одатдаги вақтда қабул қилиши керак;
- агар 12 соатдан кўпроқ вақт ўтган бўлса, пациент одатдаги вақтда кейинги навбатдаги дозани қабул қилиши керак ва ўтказиб юборилган дозани ўрнини тўлдириш учун дозани икки марта қабул қилмаслиги керак.

Буйрак етишмовчилиги. Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда препаратни қўллашнинг терапевик тажрибаси чекланган (“Махсус кўрсатмалари” бўлимига қаранг).

Жигар етишмовчилиги. Ўртача оғирлик даражасидаги жигар касаллиги ва геморрагик диатез ривожланиши мумкин бўлган пациентларда препаратни қўллаш тажрибаси чекланган, (“Махсус кўрсатмалари” бўлимига қаранг).

Ножўя таъсирлари

Хавфсизлик профилини қисқа таърифи

Клопидогрелни қўллаш хавфсизлиги клиник тадқиқотларда иштирок этаётган 44000 дан кўпроқ пациентларда текширилган (улардан 12000 дан кўпроқ одамларда даволаш курси 1 йил ва кўп давом этган). CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ва ACTIVE-A тадқиқотларида кузатилган клиник аҳамиятли ножўя таъсирлари, қуйида таърифланган. CAPRIE тадқиқотида суткада 75 мг доза клопидогрелнинг таъсири, беморнинг ёши, жинси ёки ирқидан қатъий назар суткада 325 мг доза АСК таъсири билан мос келган.

Клиник тадқиқотларнинг маълумотларидан ташқари, клиника амалиётида препарат қўллангандаги ножўя реакциялар ҳақидаги маълумотлар ҳисобга олинган.

Клиник тадқиқотларда ҳам, постмаркетинг даврда ҳам кузатилган қон кетиши энг кўп тарқалган ножўя реакцияси бўлган, у энг кўпроқ даволашни биринчи ойида юзага келган.

CAPRIE тадқиқотида клопидогрел ёки АСК қабул қилган пациентларда, қон кетишларнинг умумий учраш тезлиги 9,3% ни ташкил қилган. Клопидогрел ва АСК учун оғир қон кетиши ҳолатлари ривожланишининг учраш тезлиги бир хил бўлган.

CURE тадқиқотида хирургик аралашувдан 5 кундан кўпроқ вақт олдин даволашни тўхтатган пациентларда, аортокоронар шунтлаш операцияси ўтказилгандан кейин 7 кун давомида клопидогрел + АСК мажмуаси қўлланганда, катта қон кетиши пайдо бўлиши учраш тезлигини ошириш кузатилмаган. Аортокоронар шунтлаш операциясигача 5 кун давомида даволашни давом эттирган пациентларда, бу кўринишнинг пайдо бўлишини учраш тезлиги клопидогрел + АСК гуруҳида 9,6% ни ва плацебо + АСК гуруҳида 6,3% ни ташкил қилган.

CLARITY тадқиқотида клопидогрел + АСК қабул қилган гуруҳда, плацебо + АСК қабул қилган гуруҳ билан солиштирганда, қон кетиши пайдо бўлишининг учраш тезлигини умумий ошиши кузатилган. Катта қон кетиши пайдо бўлишининг учраш тезлиги иккала гуруҳда ўхшаш бўлган. Бу катталик бошланғич параметрлар ва фибринолитик ёки гепарин билан даволаш тури бўйича фарқ қилган пациентлар кичик гуруҳида турғун бўлган.

COMMIT тадқиқотида катта ноцеребрал ёки церебрал қон кетишлар пайдо бўлишининг умумий учраш тезлиги паст ва иккала гуруҳларда ўхшаш бўлган.

ACTIVE-A тадқиқотида йирик қон кетишлар пайдо бўлишининг учраш тезлиги клопидогрел + АСК қабул қилган гуруҳида, плацебо + АСК қабул қилган гуруҳи билан солиштирганда юқори бўлган (4,3% га қарши 6,7%). Иккала гуруҳда катта қон кетишлар асосан экстракарниал келиб чиқишга эга бўлган (клопидогрел + АСК гуруҳида 5,3%, плацебо + АСК гуруҳида 3,5%), асосан меъда-ичак қон кетишлар бўлган (1,8% га қарши 3,5%). Клопидогрел + АСК гуруҳида плацебо + АСК гуруҳи билан солиштирганда, бош ички қон кетишлар сонини ошири кузатилган (мувофиқ 0,8% га қарши 1,4%). Бу гуруҳлар орасида ўлим билан якунланадиган қон кетишлар (клопидогрел + АСК гуруҳида 1,1% ва плацебо + АСК гуруҳида 0,7%), шунингдек геморрагик инсульт (мувофиқ 0,8% ва 0,6%) пайдо бўлиши учраш тезлигида статистик ишончли фарқ аниқланмаган.

Жадвал кўринишидаги ножўя реакцияларнинг рўйхати

Клиник амалиётида клиник тадқиқотлар вақтида ёки дори воситасини қўллаганда кузатилган ножўя самаралар куйидаги жадвалда келтирилган.

Ножўя реакциялар «Аъзо-синфлар» тизими бўйича тақсимланган, пайдо бўлишининг учраш тезлиги куйидаги тарзда аниқланган: тез-тез ($\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача), тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача), кам ҳолларда ($\geq 1/10000$ дан $< 1/1000$ гача), жуда кам ҳолларда ($< 1/10000$), учраш тезлиги номаълум. Ҳар бир аъзолар синфи тизими учун ножўя самаралар уларни кўриниши камайиш тартибида кўрсатилган.

«Аъзо-синфлар» тизими	Тез-тез	Тез-тез эмас	Кам ҳолларда	Жуда кам ҳолларда, учраш тезлиги номаълум*
<i>Қон ва лимфатик тизим томонидан</i>		Тромбоцитопения, лейкоцитопения, эозинофилия	Нейтропения, шу жумладан оғир нейтропения	Тромботик тромбоцитопеник пурпура (ТТП) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг), апластик анемия, панцитопения, агранулоцитоз, оғир тромбоцитопения, орттирилган гемофилия А, гранулоцитопения, анемия
<i>Юрак томонидан</i>				Клопидогрелга юқори сезувчанлик реакцияси оқибатида Коунис- синдроми (вазоспастик аллергияли стенокардия/

«Аъзо-синфлар» тизими	Тез-тез	Тез-тез эмас	Кам ҳолларда	Жуда кам ҳолларда, учраш тезлиги номатълум *
				аллергик миокарда инфаркти) *
Иммун тизими томондан:				Зардоб касаллиги, анафилактоид реакциялар, тиенопиридинлар (тиклопидин, прасугель каби) орасида кесишган ўта юқори сезувчанлик (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг) *
Руҳий бузилишлар:				Галлюцинациялар, онгни чалкашиши
Нерв тизими томонидан		Бош мия ички қон қуйилишлари (айрим ҳолларда ўлим билан якунланувчи), бош оғриғи, парестезиялар, бош айланиши		Таъм сезишни ўзгариши.
Кўриш аъзоси томонидан:		Кўз соҳасида қон кетишлар (конъюнктивал, окуляр, ретинал)		
Эшитиш аъзоси ва лабиринт томонидан			Вертиго	
Қон-томир тизими томонидан	Гематома			Операция жароҳатларидан оғир қон қуйилишлари қон кетиши, васкулит, артериал гипотензия
Нафас олиш тизими, кўкрак қафаси ва тўш аъзолари томонидан	Бурундан қон кетиши			Респиратор йўллардан қон кетиши (қон туфлаш, ўпкадан қон кетиши), бронхоспазм, интерстициал пневмонит,

«Аъзо-синфлар» тизими	Тез-тез	Тез-тез эмас	Кам ҳолларда	Жуда кам ҳолларда, учраш тезлиги номаълум*
				эозинофил пневмония.
Меъда-ичак йўллари томонидан	Меъда-ичакдан қон кетишлар, диарея, абдоминал оғриқ, диспепсия	Меъда ва ўн икки бармоқ ичак яраси, гастрит, қусиш, кўнгил айниши, қабзият, метеоризм	Ретропаратоне ал қон қуйилишлар	Ўлим билан якунланувчи меъда-ичакдан ва ретроперитонеал қон кетишлар, панкреатит, колит (хусусан ярали ёки лимфоцитар), стоматит
Гепатобилиар тизими томонидан:				Ўткир жигар етишмовчилиги, гепатит, жигар функцияси кўрсаткичларининг аномал натижалари.
Тери ва тери ости клетчаткаси томонидан	Тери остига қон қуйилишлар	Тошма, қичишиш, тери ичига қон қуйилишлари (пурпура)		Буллёз дерматит (токсик эпидермал некролиз, Стивенс-Джонсон синдроми, кўп шаклли эритема), ўткир тарқоқ экзантематозли пустулёз (ЎТЭП), ангионевротик шиш, эритематоз тошма, эшакеми, медикаментоз ўта юқори сезувчанлик синдроми, эозинофилия ва тизимли кўринишлар (DRESS синдроми) билан кечувчи медикаментоз тошма, эритематоз ёки эксфолиатив тошма, экзема, ясси темиртки
Репродуктив тизими ва кўкрак бузи томонидан			Гинекомастия	
Таянч-ҳаракат аппарати ва бириктирувчи				Суяк-мўшак қон қуйилишлари (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия

«Аъзо-синфлар» тизими	Тез-тез	Тез-тез эмас	Кам ҳолларда	Жуда кам ҳолларда, учраш тезлиги номълум*
тўқима томонидан				
Буйрак ва сийдик чиқариш тизими томонидан		Гематурия		Гломерулонефрит, қонда креатинин даражасини ошиши
Умумий бузилишлар ва препаратни юбориш жойида реакциялар	Инъекция жойидан қон кетишлари			Иситма
Лаборатория текширувлари натижаларининг ўзгаришлари		Қон кетиши вақтини узайиши, нейтрофиллар ва тромбоцитлар сонини камайиши		

Гумон қилинган ножўя реакциялари ҳақида хабар.

Рухсат берувчи ташкилотлар томонидан дори воситаси тасдиқлангандан кейин гумон қилинган ножўя реакциялар ҳақида хабар бериш муҳим процедура ҳисобланади. Бу ушбу дори воситаси қўлланганда “фойда/хавф” нисбатини доимий мониторинг қилиш имкониятини беради. Тиббиёт ходимларидан хабарларнинг миллий тизимлари орқали барча гумон қилинган ножўя реакциялар ҳақида хабар бериш сўралади.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- таъсир этувчи модда ёки препаратининг бирон-бир компонентига юқори сезувчанлик.
- оғир жигар етишмовчилиги.
- ўткир қон кетиши (масалан, пептик яра ёки бош миёга қон қуйилиши) да қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Қўлланганда қон кетишининг юқори хавфи кузатиладиган дори воситалари. Потенциал аддитив самара оқибатида геморрагик асоратларнинг юқори хавфи мавжуд, шунинг учун бундай дори воситаларини клопидогрел билан бир вақтда қўллаш эҳтиёткорлик талаб қилади (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Перорал антикоагулянтлар. Клопидогрилни перорал антикоагулянтлар билан бир вақтда қўллаш тавсия қилинмайди, чунки бундай мажмуа қон кетиши жадаллигини кучайтириши мумкин (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг). Гарчи клопидогрелни суткада 75 мг дозада қўллаш варфарин билан узоқ вақт даволанаётган пациентларда S-варфариннинг фармакокинетик профилини ёки халқаро нормаллашган нисбат (ХНН) ни ўзгартирмайди, клопидогрель ва варфаринни бир вақтда қўллаш гемостазга мустақил таъсирини мавжудлиги туфайли қон кетиши хавфини оширади.

IIb/IIIa гликопротеин рецепторларининг ингибиторлари. IIb/IIIa гликопротеин рецепторларини қўлланаётган пациентларга клопидогрелни эҳтиёткорлик билан буюриш керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Ацетилсалицил кислотаси (АСК). Ацетилсалицил кислотаси АДФ-индукцияланган тромбоцитлар агрегациясига клопидогрелнинг ингибиторлик таъсирини ўзгартирмайди, лекин коллаген томонидан индукцияланган тромбоцитлар агрегациясига АСК нинг

таъсирини кучайтиради. Лекин 500 мг АСК ни бир кун давомида суткада 2 марта бир вақтда қўллаш, клопидогрелни қабул қилиш оқибатида ошган қон кетиш вақтини аҳамиятли ошишини чақирмаган. Чунки клопидогрель билан ацетилсалицил кислотаси орасидаги фармакодинамик ўзаро таъсири қон кетиши хавфини ошиши билан кечиши туфайли, бу препаратларни бир вақтда қўллаш эҳтиёткорликни талаб қилади (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг). Бунга қарамасдан клопидогрель ва АСК ни бир йилгача бирга қабул қилинган.

Гепарин. Соғлом кўнгиллилар иштирокида ўтказилган клиник тадқиқотларнинг маълумотлари бўйича, клопидогрель гепариннинг дозасига тузатиш киритишни талаб қилмаган ва гепариннинг коагуляцияга таъсирини ўзгартирмаган. Гепаринни бир вақтда қўллаганда тромбоцитлар агрегациясига клопидогрелнинг ингибиция қилувчи таъсирини ўзгартирмаган. Қон кетишнинг юқори хавфига клопидогрель ва гепарин ўртасида фармакодинамик ўзаро таъсири бўлиши мумкинлиги туфайли, бу препаратларни бир вақтда қўллаш эҳтиёткорликни талаб қилади.

Тромболитик воситалар. Клопидогрель, фибриноспецифик ёки фибриноноспецифик тромболитик агентлар ва гепаринни бир вақтда қўллашнинг хавфсизлиги, ўткир миокард инфаркти бўлган пациентлар иштирокида текширилган. Клиник аҳамиятли қон кетишларининг учраш тезлиги, тромболик препаратлар ва гепаринни АСК билан бир вақтда қўллашда кузатилгандаги каби бир хил бўлган (“Ножўя таъсирлар” бўлимига қаранг).

Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚВ). Соғлом кўнгиллилар иштирокида ўтказилган клиник тадқиқотларда клопидогрель ва напроксенни бир вақтда қўллаш меъда-ичак йўлларида яширин қон кетишлари сонини оширган. Лекин препаратни бошқа НЯҚВ билан ўзаро таъсири юзасидан тадқиқотлар ўтказилмаганлиги туфайли, бошқа НЯҚП билан бирга қўлланилганда меъда-ичакдан қон кетиш хавфи ошиши ҳозирги вақтгача номаълум. Шунинг учун НЯҚВ, айниқса ЦОГ-2 ингибиторларини клопидогрель билан бир вақтда қўллашда эҳтиёткорлик керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Серотонинни қайта қамраб олинишини селектив ингибиторлари (СҚБСИ). СҚБСИ ни клопидогрель билан бир вақтда қўллашда эҳтиёткорлик зарур, чунки СҚБСИ тромбоцитларни фаоллашишига таъсир қилади ва қон кетишни ривожланиш хавфини оширади.

Бошқа препаратларни бир вақтда қўллаш. Клопидогрель ўзининг фаол метаболитига қисман СYP2C19 таъсири остида айланиши туфайли, ушбу ферментнинг фаоллигини сусайтирувчи препаратларни қўллаш, эҳтимол қон плазмасида клопидогрелни фаол метаболитнинг концентрациясини пасайишига олиб келади. Ушбу ўзаро таъсирнинг клиник аҳамияти номаълум. Шунинг учун эҳтиёткорлик чораси сифатида СYP2C19 нинг кучли ва ўртача ингибиторларини бир вақтда қўллашдан сақланиш керак (“Махсус кўрсатмалар” ва “Фармакокинетикаси” бўлимларига қаранг).

СYP2C19 нинг фаоллигини сусайтирувчи препаратларга қуйидагилар киради: омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин, ва эфавиренц.

Протон помпа ингибиторлари (ППИ). Омепразол 80 мг дозада суткада 1 марта клопидогрель билан ёндош қўллаганда ёки бу иккала препаратларни қабул қилишлар орасида 12 соат чегарасида қўлланилганда, қонда фаол метаболитнинг концентрациясини 45% (юклама доза) ва 40% (самарани бир маромда ушлаб турувчи доза) га камайтирган. Бу камайиш тромбоцитлар агрегациясини 39% (юклама доза) ва 21% (самарани бир маромда ушлаб турувчи доза) га камайиши билан кузатилган. Эзомепразол клопидогрель билан ўхшаш ўзаро таъсирга киришиши кутилмоқда.

Клиник ва кузатилган тадқиқотлар натижалари бўйича асосий кардиоваскуляр ходисаларнинг ривожланиши нуқтаи назардан бу фармакокинетик (ФК) ва фармакодинамик (ФД) ўзаро таъсирларнинг клиник оқибатлари юзасидан қарама қарши маълумотлар мавжуд. Эҳтиёткорлик чораси сифатида клопидогрелни омепразол ёки

эзомеразол билан бир вақтда қўллаш мумкин эмас (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Пантапрозол ёки лансопрозолни қўллаганда қондаги метаболитнинг концентрациясини камроқ яққолликда камайиши кузатилган.

Пантопрозолни 80 мг дозада суткада 1 марта бир вақтда қўллаганда плазмада фаол метаболитнинг концентрацияси 20% (юклама доза) ва 14% (самарани бир маромда ушлаб турувчи доза) га камайган. Бу камайиш тромбоцитлар агрегациясини сусайишини ўртача кўрсаткичини мувофиқ равишда 15% ва 11% га камайиши билан кечган. Олинган натижалар клопидогрель ва пантопрозолни бир вақтда қўллаш мумкинлигини билдиради.

Меъдада кислотани ишлаб чиқарилишини камайтирувчи, масалан, H_2 -блокаторлар ёки антацидлар каби бошқа дори воситалари клопидогрелнинг антитромбоцитар фаоллигига таъсир этиши тўғрисида далиллар йўқ.

Бошқа дори воситалари билан мажмуаси. Потенциал фармакодинамик ва фармакокинетик ўзаротаъсирларини ўрганиш учун клопидогрель ва бошқа препаратлар билан қатор клиник тадқиқотлар ўтказилган. Клопидогрелни *атенолол*, *нифедипин* ёки иккала препаратлар билан бир вақтда қўллаганда клиник аҳамиятли фармакодинамик ўзаро таъсири аниқланмаган. Бундан ташқари, клопидогрелнинг фармакодинамик фаоллиги *фенобарбитал* ва *эстроген* билан бир вақтда қўлланилганда деярли ўзгармасдан қолган.

Клопидогрель билан бир вақтда қўлланилганда *дигоксин* ёки *теофиллин*нинг фармакокинетик хусусиятлари ўзгармаган.

Антацид воситалар клопидогрелнинг сўрилиш даражасига таъсир қилмаган.

Одам жигари микросомалари бўйича ўтказилган тадқиқотлардан олинган маълумотлар клопидогрелнинг карбоксил метаболитлари цитохром P450 2C9 нинг фаоллигини сусайтириши мумкинлиги ҳақида гувоҳлик беради. Бу цитохром P450 2C9 ёрдамида метаболизмга учрайдиган *фенитоин* ва *толбутамид* ҳамда *НЯҚВ* каби дори воситаларнинг плазмадаги даражасини потенциал ошириши мумкин. Шунга қарамасдан, CAPRIE тадқиқотларининг натижалари фенитоин ва толбутамин клопидогрель билан бир вақтда қўлланилганда хавфсиз эканлигидан далолат беради.

CYP2C8 ферментининг субстрати ҳисобланган дори воситалари. Соғлом кўнгиллиларда клопидогрел репаглиниднинг экспозициясини ошириши кўрсатилган. *In vitro* шароитида ўтказилган тадқиқотларда репаглиниднинг экспозициясини ошириши, клопидогрелнинг глюкуронидли метаболити томонидан CYP2C8 ферментини ингибиция қилиниши билан боғлиқлиги намоён қилинган. Қон плазмасида концентрацияларнинг ошиши хавфини ҳисобга олган ҳолда, клопидогрел ва асосан бевосита CYP2C8 ферменти метаболизми ёрдамида организмдан чиқариладиган дори воситалари (репаглинид, паклитаксел каби) ни бир вақтда қўллаш, эҳтиёткорлик талаб қилади (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Юқорида келтирилган махсус дори воситалари билан ўзаро таъсири бўйича маълумотдан ташқари, одатда атеротромбози бўлган беморларга буюриладиган дори воситалари билан клопидогрелнинг ўзаро таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Бироқ клиник тадқиқотларда иштирок этган пациентлар клопидогрелни бошқа препаратлар, шу жумладан диуретиклар, бета-блокаторлар, ангиотензинга-айлантирувчи фермент ингибиторлари, кальций антагонистлари, холестериннинг даражасини пасайтирувчи воситалар, коронар вазодилататорлар, диабетга қарши воситалар (шу жумладан инсулин), тутқаноққа қарши воситалар, GPIIb/IIIa антагонистлари билан бир вақтда қабул қилганида, клиник аҳамиятли ножўя таъсирлари кузатилмаган.

Махсус кўрсатмалар

Қон кетишлар ва гематологик бузилишлар. Қон кетишлари ва гематологик ножўя таъсирларини ривожланиш хавфи туфайли, агар препаратни қўллаш вақтида қон кетишлар эҳтимоли (“Ножўя таъсирлар” бўлимига қаранг) тўғрисида далолат берувчи симптомлар кузатилса, дарҳол қоннинг кенгайтирилган таҳлилини ва/ёки бошқа тегишли тестларни ўтказиш керак. Бошқа антитромбоцитар воситалар каби, клопидогрелни жароҳат,

жарроҳлик аралашуви ёки бошқа патологик ҳолатлар оқибатида қон кетишларининг юқори хавфи бўлган пациентларга, шунингдек пациентлар томонидан АСК, гепарин, IIb/IIIa гликопротеини ингибиторларини ёки ностероид яллиғланишга қарши препаратларни, хусусан ЦОГ-2 ингибиторларини ёки серотонинни қайта боғловчи селектив ингибиторлари (СКБСИ), ёки пентоксифиллин каби қўллаганда геморрагик кўринишлар юқори хавфи кузатиладиган бошқа дори воситаларини қўллаш ҳолатларида эҳтиёткорлик билан қўллаш керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг). Пациентларда қон кетиши симптомларини, шу жумладан яширин қон кетишининг кўринишларини, айниқса даволашнинг биринчи ҳафтасида ва/ёки юракдаги инвазив муолажалар ва жарроҳлик аралашувларидан кейин диққат билан кузатиш керак. Клопидогрелни перорал антикоагулянтлар билан бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди, чунки бу қон кетиш жадаллигини кучайтириши мумкин (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг).

Антитромбоцитар самараларни вақтинчалик талаб қилмайдиган режали жарроҳлик аралашувлари ҳолатларида, клопидогрель билан даволашни операциядан 7 кун олдин тўхтатиш керак. Пациентлар бирон-бир операция тайинланишидан олдин ёки янги дори воситасини қўллашдан олдин, улар клопидогрель қабул қилаётганликлари тўғрисида шифокорга (шу жумладан стоматологга) хабар беришлари керак.

Клопидогрель қон кетиши вақтини узайтиради, шунинг учун қон кетиши (айниқса меъда-ичак ва кўз ички қон кетиши) нинг юқори хавфи бўлган пациентларда уни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

Клопидогрель билан даволаниш вақтида (алоҳида ёки АСК билан мажмуада) қон кетиши одатдагидан кечроқ тўхташи мумкин, ва пациентлар ғайритабиий (жойлашиши ва давомийлиги бўйича) қон кетишининг ҳар қандай ҳолатлари тўғрисида шифокорга хабар беришлари лозимлиги ҳақида пациентларни огоҳлантириш керак.

Тромботик тромбоцитопеник пурпура (ТТП). Клопидогрель қўлланигандан кейин, баъзида ҳатто уни қисқа вақт қўлланишидан кейин, жуда кам ҳолларда тромботик тромбоцитопеник пурпура (ТТП) ҳолатлари кузатилган. ТТП неврологик кўринишлар, буйрак дисфункцияси ёки иситма билан кечувчи тромбоцитопеник ва микроангиопатик гемолитик анемия билан намоён бўлади. ТТП ўлимга олиб келиши мумкин бўлган потенциал хавфли ҳолатдир ва шунинг учун шोшилишч даволашни, шу жумладан плазмаферезни ўтказишни талаб этади.

Орттирилган гемофилия. Клопидогрель қўлланилгандан кейин орттирилган гемофилия ривожланган ҳолатлар ҳақида хабар берилган. Қон кетиши билан кечувчи ёки кечмайдиган фаоллашган қисман тромбопластин вақтини (ФҚТВ) тасдиқланган алоҳида ошиши ҳолатларида орттирилган гемофилия ташҳиси масаласини кўриб чиқиш керак. Орттирилган гемофилия ташҳиси тасдиқланган пациентлар шифокор назоратида бўлишлари ва зарурий даволашларни олишлари керак; бундай пациентларга клопидогрелни қўллаш тўхтатилиши керак.

Яқинда ўтказилган insult. Маълумотлар етарли бўлмаганлиги туфайли, клопидогрелни ўткир ишемик insultдан кейин биринчи 7 кун буюриш тавсия қилинмайди.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19). Фармакогенетикаси: CYP2C19 нинг генетик пасайган функцияси бўлган пациентлар қон плазмасида клопидогрелнинг фаол метаболитининг пастроқ концентрацияси ва клопидогрелни тавсия этилган дозасини қўллаганда камроқ яққолликка эга антитромботик самара кузатилади.

Клопидогрель ўзининг фаол метаболитига қисман CYP2C19 таъсири остида айланиши туфайли, бу ферментнинг фаоллигини сусайтирувчи препаратларни қўллаш эҳтимол қон плазмасида клопидогрелнинг фаол метаболитнинг концентрациясини пасайишига олиб келади. Лекин бу ўзаро таъсирнинг клиник аҳамияти номаълум. Шунинг учун эҳтиёткорлик чораси сифатида CYP2C19 нинг кучли ва ўртача ингибиторларини бир вақтда қўллашдан сақланиш керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг, CYP2C19 ингибиторларининг рўйхати “Фармакокинетика” бўлимида келтирилган).

СYP2C8 ферментининг субстратлари. Клопидогрель ва СYP2C8 ферментининг субстратлари ҳисобланган дори воситаларини бир вақтда қабул қилаётган пациентлар эҳтиёткорликка риоя қилишлари керак ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Тиенопиридинлар орасида кесишган юқори сезувчанлик. Пациентларни анамнезида бошқа тиенопиридинларга (клопидогрель, тиклопидин, прасугель каби) ўта юқори сезувчанлик мавжудлигини текшириш керак, чунки тиенопиридинлар орасида кесишган ўта юқори сезувчанлик ҳақида хабар бўлган. Тиенопиридинларни қўллаш тошма, Квинке шиши каби енгил даражадан оғир даражагача аллергия реакцияларга ёки тромбоцитопения ва нейтропения каби гематологик реакцияларга олиб келиши мумкин. Анамнезида битта тиенопиридинга аллергия реакциялар ва/ёки гематологик реакциялар кузатилган пациентлар бошқа тиенопиридинга худди шу ёки бошқа реакция ривожланишининг юқори хавфига эга бўлишлари мумкин. Тиенопиридинларга маълум аллергияси бўлган пациентларда ўта юқори сезувчанлик белгилари мавжудлигига нисбатан мониторинги тавсия этилади.

Буйрак функциясини бузилиши. Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда клопидогрелни қўллашнинг терапевтик тажрибаси чекланган, шунинг учун препаратни пациентларга эҳтиёткорлик билан буюриш керак ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Жигар функциясини бузилиши. Ўртача оғирлик даражасидаги жигар касаллиги ва геморрагик диатез ривожланиши мумкин бўлган пациентларда препаратни қўллаш тажрибаси чекланган, шунинг учун бундай пациентларга клопидогрелни эҳтиёткорлик билан буюриш керак ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Тромбонет® препаратининг бир таблеткаси меъда томонидан бузилишлар ва диарея чақириши мумкин бўлган 3,3 мг гидрогенланган канакунжут мойи сақлайди.

Қолдиқ ва чиқиндиларни бартараф этиш бўйича алоҳида огоҳлантиришлар. Ҳар қандай ишлатилмаган препарат ёки чиқиндилар маҳаллий талабларга мувофиқ йўқотилиши керак.

Болаларда қўллашни чеклаш

Клопидогрелни болаларда қўллаш мумкин эмас, чунки ушбу ёш тоифасидаги беморлар учун препаратнинг самарадорлиги тўғрисида маълумотлар йўқ ("Фармакодинамика" бўлимига қаранг).

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланиши.

Ҳомиладорлик.

Клопидогрелни ҳомиладорлик даврида қўллаш бўйича клиник маълумотлар етарли бўлмаганлиги туфайли, препаратни ҳомиладор аёлларда буюрмаган маъкул (эҳтиёткорлик чораси).

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар ҳомиладорлик, эмбрион/ҳомилани ривожланиши, туғруқ ва постнатал ривожланишга бевосита ёки билвосита салбий таъсирларни аниқламаган ("Хавфсизлиги бўйича клиника олди маълумотлар" бўлимига қаранг).

Лактация. Клопидогрель кўкрак сути билан ажралиши номаълум. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар, у кўкрак сути билан ажралишини намойиш қилган, шунинг учун Тромбонет® препарати билан даволаш вақтида эмизшни тўхтатиш керак.

Фертилик. Лаборатор ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар вақтида клопидогрелнинг фертиликка салбий таъсири аниқланмаган.

Болалар.

Клопидогрелни болаларда қўллаш мумкин эмас, чунки бу ёш тоифасидагиларда препаратнинг самарадорлиги ҳақида маълумотлар йўқ ("Фармакодинамика" бўлимига қаранг).

Автотранспортни бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлашда реакция тезлигига таъсир қилиш қобилияти.

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

Дозани ошириб юборилиши

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

Даволаш: клопидогрелнинг фармакологик фаоллигининг антидоти номаълум. Узайган қон кетиши вақтини тез мувофиқлаштиришни зарурати бўлганида, клопидогрелнинг таъсирини тромбоцитар массани қуйиш йўли орқали бартараф этиш мумкин.

Чикарилиш шакли

10 таблеткадан блистерда. 3, ёки 6 блистерлар тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга қутида.

Сақлаш шароити

Оригинал ўрамида, 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Яроқлилик муддати

2 йил.

Ўрамида кўрсатилган яроқлилик муддати ўтганидан кейин препарат қўлланилмасин.

Дорихонадан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Ишлаб чиқарувчи.

«Фармак» АЖ Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўчаси, 63.

Ишлаб чиқарувчининг жойлашган жойи ва фаолият кўрсатаётган жойнинг манзили.
Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўчаси, 74.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларини сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот ном ва манзили:

"Фармак" АЖ нинг Ўзбекистондаги ваколатхонаси.

100170 Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Мирзо-Улугбек тумани, Зиёлилар кўч.12а, 1/2

e-mail: info@farmak.ua

Тел.: +998 (71) 235-77-13, +998 (71) 235-67-05