МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002033-300317
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

КАРДОГРЕЛЬ®

Регистрационный номер: ЛП-002033

Торговое наименование: Кардогрель®

Международное непатентованное наименование: Клопидогрел

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

ядро таблетки: действующее вещество – клопидогрела гидросульфат* 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел 75,000 мг); вспомогательные вещества – маннитол 125,375 мг, целлюлоза микрокристаллическая 50,500 мг, гипролоза (с низкой степенью замещения) 20,250 мг, масло растительное гидрогенизированное 6,000 мг;

пленочная оболочка: опадрай розовый (03B54942) 9,000 мг, вода** q.s.;

чернила для нанесения маркировки на таблетку – опакод S-1-17823 черный q.s..

* Клопидогрела гидросульфат (Форма I)

** Не входит в состав конечного продукта

Состав Опадрая розового (03B54942):

Компонент	% м/м
Гипромеллоза (2910) 6cP	63,650
Титана диоксид	29,477
Макрогол 400	6,300
Краситель железа оксид красный	0,573

Состав Опакода S-1-17823 черного:

Компонент	% м/м
Шеллак 45 % (этерификация 20 %) в этаноле	44,467
Краситель железа оксид черный	23,409
н-Бутанол	2,242
Пропиленгликоль	2,000
Изопропанол	26,882
Аммония гидроксид 28 %	1,000

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с надписью чернилами черного цвета « $\frac{SZ}{75}$ » на одной стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антиагрегантное средство. Представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Избирательно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с $P2Y_{12}$ рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa, подавляя таким образом АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов.

Необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней). Восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при участии изоферментов системы Р450, некоторые из которых отличаются полиморфизмом или ингибируются другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное подавление тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60 %. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней.

Фармакокинетика

Всасывание

При однократном и повторном приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро абсорбируется.

Средние значения максимальной концентрации (C_{max}) неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после приема препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела с мочой, его абсорбция составляет не менее 50 %.

Распределение

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы (98 % и 94 %, соответственно), и данная связь является ненасыщаемой до концентрации 100 мг/мл.

Метаболизм

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый, осуществляемый с помощью эстераз, приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов), а второй путь осуществляется с помощью изоферментов цитохрома Р450. Первоначально клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. *In vitro* этот активный метаболит образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в *in vitro* исследованиях, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, их агрегацию.

Максимальная концентрация активного метаболита клопидогрела (C_{max}) после однократного приема клопидогрела нагрузочной дозы 300 мг в два раза превышает таковую после 4-х дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг . C_{max} достигается в течение приблизительно 30-60 минут.

Выведение

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50 % радиоактивности выделяется через почки с мочой и приблизительно 46 % радиоактивности выводится через кишечник с каловыми массами. После однократного приема внутрь дозы 75 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) клопидогрела составляет примерно 6 ч. После

однократного приема и приема повторных доз клопидогрела ($T_{1/2}$) его основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются, как активный метаболит, так и промежуточный метаболит - 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела при исследовании агрегации тромбоцитов *ex vivo* варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19.

Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85 %) и монголоидной расы (99 %). Другие аллели, с которыми связывается отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2 %, у лиц негроидной расы 4 % и у китайцев 14 %. Для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19 существуют специальные тесты.

По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) в которое входили лица с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ), индуцированной АДФ, у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 63-71% по сравнению с лицами с высокой активностью изофермента CYP2C19. При использовании

схемы лечения 300 мг нагрузочная доза/75мг поддерживающая доза (300мг/75мг) у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 антитромбоцитарное действие снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24% (через 24ч) и 37% (на 5 день лечения) по сравнению с ИАТ, составляющими 39% (через 24ч) и 58% (на 5 день лечения) у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37% (через 24ч) и 60% (на 5 день лечения) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали схему лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, значение ИАТ составляло 32% (через 24ч) и 61% (на 5 день лечения), что было больше такового у лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19, получавших схему лечения 300мг/75мг, и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19-метаболизма, получавших схему лечения 300мг/75мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 пока не установлен.

Аналогично результатам данного исследования мета-анализ шести исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19, у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 28%, а у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 на 72%, в то время как ИАТ было снижено с различиями в ИАТ, составляющим 5,9% и 21,4%, соответственно.

Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных, рандомизированных,

контролируемых исследованиях. Однако на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов.

Результаты генотипирования имеются в следующих клинических исследованиях: CURE, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, TRITON-TIMI 38 и ACTIVE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях.

В исследовании TRITON-TIMI 38 и 3-х когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с промежуточной или низкой активностью изофермента CYP2C19 имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с таковыми у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19.

В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon), увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (при сравнении с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2C19).

В исследовании CURE, CLARITY, ACTIVE-A и одном из когортных исследований (Trenk), не наблюдалось увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от интенсивности CYP2C19-метаболизма.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих группах пациентов не изучалась.

Пациенты пожилого возраста: у добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекции дозы у лиц пожилого возраста.

Дети: данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек: после повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 5мл/мин до 15 мл/мин) ингибирование

АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 25 %) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени: после ежедневного приема клопидогрела в течение 10 дней в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения также сопоставимо в обеих группах.

Расовая принадлежность: распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточную и низкую активность этого изофермента, отличается у представителей различных расовых групп. Имеются лишь ограниченные литературные данные об их распространенности у представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить у них значения генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.

Показания к применению

- профилактика атеротромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (от нескольких до 35 дней после возникновения), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или окклюзией периферических артерий;
- в комбинации с ацетилсалициловой кислотой для профилактики атеротромботических осложнений при остром коронарном синдроме:
  - с подъемом сегмента ST (при остром инфаркте миокарда) при возможности проведения тромболитической терапии;
  - без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе у пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;

- профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, у пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью

- при умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения);
- при почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения);
- у пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также у пациентов, получающих лечение АСК, гепарином, варфарином ингибиторами, гликопротеина IIb/IIIa, НПВП, в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а также другими лекарственными средствами, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений, селективными ингибиторами обратного

захвата серотонина (СИОЗС) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания») ;

- при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в частности, желудочно-кишечных или внутриглазных), и особенно при одновременном применении лекарственных средств, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (таких как ацетилсалициловая кислота (АСК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП));
- при одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»);
- при указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (тиклопидин, прасугрел) (возможность перекрестных аллергических реакций, см. раздел «Особые указания»);
- при недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при сочетании с АСК, см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследования на животных не выявили ни прямых, ни непрямых нежелательных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Однако в связи с отсутствием клинических данных по применению клопидогрела у беременных женщин применение препарата при беременности противопоказано.

Неизвестно, проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека. В исследованиях на животных было показано, что клопидогрел экскретируется

в грудное молоко. В период терапии клопидогрелом рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Исследования на животных не выявили влияния клопидогрела на фертильность.

Способ применения и дозы

Препарат Кардогрель® применяется по назначению врача, внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Профилактика тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий.

Препарат Кардогрель® применяют в дозе 75 мг 1 раз в сутки. После инфаркта миокарда лечение можно начинать с первых дней до 35-ого дня, при ишемическом инсульте - в сроки от 7 дней до 6 месяцев.

При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) прием препарата Кардогрель® следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы, равной 300 мг (4 таблетки по 75 мг), а затем продолжать по 75 мг 1 раз в сутки (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг в сутки, при этом рекомендуется, чтобы суточная доза ацетилсалициловой кислоты не превышала 100 мг). Оптимальная продолжительность курса лечения до 12 месяцев, максимальный терапевтический эффект наблюдается через 3 месяца после начала терапии.

При остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) препарат Кардогрель® применяют в дозе 75 мг/сут однократно, начиная с нагрузочной дозы, равной 300 мг (4 таблетки по 75 мг), в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, а также с тромболитической терапией или без нее. У пациентов старше 75 лет препарат Кардогрель® следует применять без использования начальной нагрузочной

дозы. После развития симптомов необходимо как можно раньше начать использование комбинированной терапии длительностью не менее 4-х недель. У пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 возможно уменьшение эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования у таких пациентов не установлен.

Эффективность комбинированного применения клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты свыше 4 недель при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) не изучалась.

При фибрилляции предсердий (мерцательная аритмия) препарат Кардогрель® применяют в дозе 75 мг один раз в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-100 мг в сутки.

Пропуск приема очередной дозы

- если прошло менее 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем следующие дозы принимать в обычное время;
- если прошло более 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу).

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг - нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. раздел «Фармакокинетика»). Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

Дети

Отсутствует опыт применения препарата у детей.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было на 25 % ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако, удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг в сутки. Кроме этого, у всех пациентов была хорошая переносимость препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

После ежедневного приема клопидогрела в течениантие 10 дней в суточной дозе 75 мг у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было схожим с таковым у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения также сопоставимо в обеих группах.

Пациенты различной этнической принадлежности

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита, различается у представителей различных этнических групп (см. раздел «Фармакогенетика»). Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические исходы.

Пациенты женского и мужского пола

В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. В исследовании клопидогрела в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических осложнений, частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и у женщин.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

нечасто: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия;

редко: нейтропения, включая тяжелую нейтропению;

частота неизвестна: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. раздел «Особые указания»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия, приобретенная гемофилия А.

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна: сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции, перекрестные аллергические или гематологические реакции гиперчувствительности к препаратам группы тиенопиридинов (тиклопидин, прасугрел) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения психики

частота неизвестна: галлюцинации, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

нечасто: внутричерепное кровоизлияние (сообщалось о нескольких случаях со смертельным исходом), головная боль, парестезия, головокружение;

частота неизвестна: нарушения вкусового восприятия.

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто: глазные кровоизлияния (конъюнктивальные, в ткани и сетчатку глаза).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

редко: вертиго.

Нарушения со стороны сосудов

часто: гематома;

частота неизвестна: серьезное кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

часто: носовое кровотечение;

частота неизвестна: кровотечение из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боли в животе, диспепсия;

нечасто: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, вздутие живота;

редко: забрюшинное кровоизлияние;

очень редко, частота неизвестна: желудочно-кишечное кровотечение и забрюшинное кровоизлияние со смертельным исходом, панкреатит, колит (включая язвенный колит или лимфоцитарный колит), стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

частота неизвестна: острая печёночная недостаточность, гепатит, отклонение от нормы показателей функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: подкожные кровоподтеки;

нечасто: сыпь, зуд, пурпура (подкожное кровоизлияние);

частота неизвестна: буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез), ангионевротический отек, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

частота неизвестна: кровоизлияния в мышцы и суставы, артрит, артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

нечасто: гематурия;

частота неизвестна: гломерулонефрит, увеличение концентрации креатинина в крови.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

редко: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: кровотечение из места пунктирования сосудов;

частота неизвестна: лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные

нечасто: увеличение времени кровотечения, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови.

Передозировка

Симптомы: удлинение времени кровотечения и развитие последующих осложнений, связанных с кровотечением.

Лечение: специфического антидота не существует. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных

мероприятий. Если необходимо быстрое восстановление удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений

Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Одновременное применение с клопидогрелом лекарственных препаратов, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения, следует проводить с осторожностью.

Пероральные антикоагулянты: хотя прием клопидогрела 75 мг/сут не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО (международное нормализированное отношение) у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме варфарина и клопидогрела.

Одновременный прием клопидогрела и пероральных антикоагулянтов может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется.

Применение *ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa* совместно с клопидогрелом повышает риск развития кровотечения, поэтому эта комбинация требует соблюдения осторожности.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует действие АСК на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом

прием АСК по 500 мг 2 раза в сутки в течение одного дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Между клопидогрелом и АСК возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность.

Гепарин: по данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитики: безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических препаратов и гепарина оценивалась у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота возникновения клинически значимых кровотечений была сходна с наблюдавшейся при применении тромболитических препаратов и гепарина с АСК.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Однако в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВП в настоящее время не известно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому применение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом, требует осторожности.

Прием *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)* нарушает активацию тромбоцитов и может увеличивать риск развития кровотечения, поэтому при одновременном применении СИОЗС и клопидогрела следует соблюдать осторожность.

Другая одновременно проводимая терапия

Ингибиторы изофермента CYP2C19: так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, использование препаратов, ингибирующих эту систему, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19. К лекарственным препаратам, ингибирующим изофермент CYP2C19, относятся следующие: омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол. При приеме омепразола в дозе 80 мг один раз в день и клопидогрела одновременно либо с 12-часовым интервалом, препараты уменьшают действие активных метаболитов на 45 % (нагрузочная доза) и 40 % (поддерживающая доза), что связано со снижением ингибирования агрегации тромбоцитов на 39 % и 21 % соответственно. Подобным образом с клопидогрелом взаимодействует эзомепразол. Поэтому, если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол. Плазменные концентрации активных метаболитов снижались на 20 % (нагрузочная доза) и 14 % (поддерживающая доза) при совместном применении клопидегрела и пантопразола (80 мг один раз в день) за счет уменьшения ингибирования агрегации тромбоцитов на 15 % и 11 % соответственно.

Антацидные средства и *блокаторы инН$_2$-гистаминовых рецепторов: не было отмечено влияния на* антиагрегантную активность клопидогрела.

Другие лекарственные средства

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяемыми лекарственными средствами, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий.

Фенитоин и *толбутамид*, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9, можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом.

При применении клопидогрела совместно с *атенололом*, *нифедипином* или с обоими препаратами одновременно клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось.

Одновременное применение *фенобарбитала*, *эстрогенов* не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела.

Фармакокинетические показатели *дигоксина* и *теофиллина* не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом.

Антацидные средства не влияли на степень всасывания клопидогрела.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8: было показано, что клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что увеличение системной экспозиции репаглинида является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных препаратов, преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела), в связи с риском увеличения их плазменных концентраций.

Пациенты, принимавшие участие в клинических испытаниях клопидогрела, получали различные сопутствующие препараты, включая диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),

блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в том числе инсулин), противоэпилептические препараты, препараты для гормонозаместительной терапии, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa без признаков клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Особые указания

Перед началом лечения клопидогрелом и затем в период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени.

Клопидогрел, также как и другие антитромбоцитарные средства следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих АСК, НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2, гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС или лекарственные средства, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии на фоне приема клопидогрела. В случае подтвержденного изолированного увеличения АЧТВ в сочетании с кровотечением или без такового следует рассмотреть вероятность развития приобретенной гемофилии. Пациентам с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии показано наблюдение и лечение под контролем специалиста, прием клопидогрела следует прекратить.

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих высокий

риск развития повторных ишемических осложнений, комбинация АСК и клопидогрела повышает частоту развития больших кровотечений. Поэтому такая комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от ее применения.

Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе скрытого при применении клопидогрела, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур или хирургического вмешательства. Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения клопидогрелом следует прекратить за 7 дней до операции. Пациентов следует предупредить о том, что, поскольку на фоне применения препарата Кардогрель® (в комбинации с АСК или без неё) остановка возникающего кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного (по месту локализации или продолжительности) кровотечения. Пациенты должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства (включая стоматологическое) или если врач назначает новое для пациента лекатрорственное средство. Препарат Кардогрель® увеличивает время кровотечения, поэтому его следует применять с осторожностью у пациентов с риском кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных).

Сообщалось о наличии перекрестных аллергических и гематологических реакций в группе тиенопиридинов, рекомендуется соблюдать осторожность при приеме клопидогрела у пациентов с реакцией гиперчувствительности к тиенопиридинам (клопидогрел, тиклопидин, прасугрел) в анамнезе. Тиенопиридины могут вызывать аллергические (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как

тромбоцитопения, нейтропения) средней и тяжелой степени. У пациентов с ранее выявленными аллергическими и/или гематологическими реакциями к одному из препаратов из группы тиенопиридинов могут возникать такие же или подобные нежелательные реакции к другому препарату из группы тиенопиридинов. Таким пациентам показан тщательный мониторинг для выявления признаков гиперчувствительности к препарату.

В период лечения необходимо контролировать функцию печени. При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.

Терапевтический опыт применения клопидогрела ограничен у пациентов с почечной недостаточностью, поэтому при применении препарата у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Прием клопидогрела не рекомендуется пациентам с острым ишемическим инсультом с давностью менее 7 дней в связи с отсутствием данных по его применению при этом состоянии.

Очень редко на фоне приема клопидогрела развивалась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), иногда даже после краткосрочного применения. ТТП - потенциально жизнеугрожающее состояние, характеризующееся тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающееся неврологическими расстройствами, нарушением функции почек или лихорадкой, требующее немедленного лечения, включая плазмаферез.

Отмечались случаи развития приобретенной гемофилии при применении клопидогрела В случае подтверждения пролонгации изолированной ТТП с кровотечением или без следует рассмотреть риск развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением специалистов, а прием клопидогрела должен быть прекращен.

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного

метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, эти тесты могут быть использованы для помощи при выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы»).

Клопидогрел в комбинации с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8, должен применяться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Кардогрель® не оказывает существенного влияния на управление транспортными средствами и занятие другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток помещают в Al/Al блистер или Aclar блистер.

По 2, 4, 8 или 12 блистеров по 7 таблеток помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

По 3 или 9 блистеров по 10 таблеток помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

По 1, 2 или 3 блистера по 14 таблеток помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;

Произведено: Сандоз Пвт. Лтд., Уч. № 8 А/2 и 8-В, Промышленная зона Ти-Ти-Си, Калве Блок, Вилледж Дигхе, Нави Мумбаи-400 708, Индия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон : (495) 660-75-09, факс: (495) 660-75-10.

Медицинский директор
ЗАО «Сандоз» Королева М.Г.