МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Коплавикс®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+75 мг

лекарственная форма, дозировка

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 06 02 17 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Безопасность клопидогрела в клинических исследованиях была изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе, более чем у 12000 пациентов, принимавших его в течение года или более, и у 30000 пациентов, принимавших одновременно клопидогрел и АСК; в клиническом исследовании CURE безопасность клопидогрела в сочетании с АСК была оценена у более 6200 пациентов, принимавших их в	**Побочное действие** Безопасность клопидогрела в клинических исследованиях была изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе, более чем у 12000 пациентов, принимавших его в течение года или более, и у 30000 пациентов, принимавших одновременно клопидогрел и АСК; в клиническом исследовании CURE безопасность клопидогрела в сочетании с АСК была оценена у более 6200 пациентов, принимавших

101731

Старая редакция	Новая редакция
течение 1 года и более.	их в течение 1 года и более.
Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты (НЭ), наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A и при постмаркетинговом применении комбинации клопидогрел+АСК, клопидогрела в монотерапии и АСК в монотерапии.	Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты (НЭ), наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A и при постмаркетинговом применении комбинации клопидогрел+АСК, клопидогрела в монотерапии и АСК в монотерапии.
Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; частота неизвестна – определить частоту возникновения НЭ по имеющимся данным не представляется возможным.	Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; частота неизвестна – определить частоту возникновения НЭ по имеющимся данным не представляется возможным.
Условные обозначения: [1]НЭ, которые наблюдались при применении комбинации клопидогрела и АСК; [2]НЭ, которые наблюдались при применении клопидогрела;	*Условные обозначения:* [1]НЭ, которые наблюдались при применении комбинации клопидогрела и АСК; [2]НЭ, которые наблюдались при применении клопидогрела;

101731

Старая редакция	Новая редакция
[3]НЭ, которые наблюдались при применении АСК. *Геморрагические нежелательные явления (пурпура/кровоподтеки; носовые кровотечения; гематурия; кровоизлияния в ткани кожи, в кости и мышцы; гематомы; кровоизлияния в полость суставов [гемартрозы], в конъюнктиву, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза; кровотечения из дыхательных путей, кровохарканье; кровотечения из операционной раны; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты); кровотечения из желудочно-кишечного тракта, забрюшинные кровоизлияния и др.)* Кровотечения и кровоизлияния были наиболее часто наблюдавшимися нежелательными явлениями в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата, главным образом, они возникали в течение первого месяца лечения. - *Часто:* большие кровотечения[1]	[3]НЭ, которые наблюдались при применении АСК. *Геморрагические нежелательные явления (пурпура/кровоподтеки; носовые кровотечения; гематурия; кровоизлияния в ткани кожи, в кости и мышцы; гематомы; кровоизлияния в полость суставов [гемартрозы], в конъюнктиву, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза; кровотечения из дыхательных путей, кровохарканье; кровотечения из операционной раны; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты); кровотечения из желудочно-кишечного тракта, забрюшинные кровоизлияния и др.)* Кровотечения и кровоизлияния были наиболее часто наблюдавшимися нежелательными явлениями в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата, главным образом, они возникали в течение первого месяца лечения. - *Часто:* большие кровотечения[1]

101731

Старая редакция	Новая редакция
[угрожающие жизни кровотечения, требующие переливания 4-х и более единиц крови; другие большие кровотечения, требующие переливания 2-3 единиц крови; не угрожающие жизни большие кровотечения (по данным исследования COMMIT частота развития больших нецеребральных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний была «нечасто»)][1]; малые кровотечения (по данным исследования ACTIVE-A частота развития малых кровотечений была «очень часто»)[1], кровотечения в месте пункции сосудов[1,2]; кровоподтеки[2]; гематомы[2]. Частота больших кровотечений при применении комбинации клопидогрел + АСК зависела от дозы АСК (< 100 мг - 2,6 %; 100-200 мг - 3,5 %, > 200 мг - 4,9 %), так же, как и их частота при применении одной АСК (< 100 мг - 2,0 %, 100-200 мг - 2,3 %, > 200 мг - 4,0 %). У пациентов, прекративших лечение более чем за 5 дней до	[угрожающие жизни кровотечения, требующие переливания 4-х и более единиц крови; другие большие кровотечения, требующие переливания 2-3 единиц крови; не угрожающие жизни большие кровотечения (по данным исследования COMMIT частота развития больших нецеребральных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний была «нечасто»)][1]; малые кровотечения (по данным исследования ACTIVE-A частота развития малых кровотечений была «очень часто»)[1], кровотечения в месте пункции сосудов[1,2]; кровоподтеки[2]; гематомы[2]. Частота больших кровотечений при применении комбинации клопидогрел + АСК зависела от дозы АСК (< 100 мг - 2,6 %; 100-200 мг - 3,5 %, > 200 мг - 4,9 %), так же, как и их частота при применении одной АСК (< 100 мг - 2,0 %, 100-200 мг -

101731

Старая редакция	Новая редакция
аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев больших кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4,4 % - при приеме клопидогрела + АСК против 5,3 % - при приеме одной АСК). У пациентов, остававшихся на антиагрегантной терапии в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих кровотечений после вмешательства составляла 9,6 % (клопидогрел + АСК) и 6,3 % (одна АСК).	2,3 %, > 200 мг - 4,0 %). У пациентов, прекративших лечение более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев больших кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4,4 % - при приеме комбинации клопидогрела + АСК против 5,3 % - при приеме одной АСК). У пациентов, остававшихся на антиагрегантной терапии в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих кровотечений после вмешательства составляла 9,6 % (комбинация клопидогрел + АСК) и 6,3 % (монотерапия АСК).
- *Нечасто*: кровотечения с летальным исходом[1]; угрожающие жизни кровотечения [кровотечения со снижением гемоглобина крови более чем на 5 г/дл (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была «часто»)[1]; кровотечения, требующие хирургического	- *Нечасто*: кровотечения с летальным исходом[1]; угрожающие жизни кровотечения [кровотечения со снижением гемоглобина крови более чем на 5 г/дл (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была «часто»)[1]; кровотечения, требующие

101731

Старая редакция	Новая редакция
вмешательства[1]; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты) (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была «часто»)[1]; кровотечения, требующие введения инотропных препаратов][1]; тяжелые кровотечения (наиболее часто наблюдались пурпура, носовые кровотечения; реже встречались гематурия и внутриглазные кровоизлияния, главным образом, конъюнктивальные[2]).	хирургического вмешательства[1]; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты) (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была «часто»)[1]; кровотечения, требующие введения инотропных препаратов][1]; тяжелые кровотечения (наиболее часто наблюдались пурпура, носовые кровотечения; реже встречались гематурия и внутриглазные кровоизлияния, главным образом, конъюнктивальные[2]).
- *Редко:* внутриглазные кровоизлияния со значительным ухудшением зрения[1], забрюшинные кровоизлияния[1].	- *Редко:* внутриглазные кровоизлияния со значительным ухудшением зрения[1], забрюшинные кровоизлияния[1].
- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* серьезные случаи кровотечений[2], главным образом, кровоизлияний в ткани кожи[2], в кости, мышцы и полость суставов (гемартроз)[2], в глазные ткани (конъюнктивальные, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза)[2],	- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* серьезные случаи кровотечений[2], главным образом, кровоизлияний в ткани кожи[2], в кости, мышцы и полость суставов (гемартроз)[2], в глазные ткани (конъюнктивальные, во внутренние среды и сетчатую

101731

Старая редакция	Новая редакция
кровотечения из дыхательных путей[2], кровохарканье[2], носовые кровотечения[2], гематурия[2], кровотечения из операционной раны[2]; внутричерепные кровоизлияния[3], включая случаи со смертельным исходом[3], особенно у пациентов пожилого возраста; другие случаи кровотечений со смертельным исходом (в частности, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и забрюшинные кровоизлияния)[2].	оболочку глаза)[2], кровотечения из дыхательных путей[2], кровохарканье[2], носовые кровотечения[2], гематурия[2], кровотечения из операционной раны[2]; внутричерепные кровоизлияния[3], включая случаи со смертельным исходом[3], особенно у пациентов пожилого возраста; другие случаи кровотечений со смертельным исходом (в частности, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и забрюшинные кровоизлияния)[2].
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*
- *Нечасто:* уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови $\leq 80x10^9$/л, но $> 30x10^9$/л[1]; лейкопения[1]; уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови[1], эозинофилия[1], удлинение времени кровотечения[1].	- *Нечасто:* уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови $\leq 80x10^9$/л, но $> 30x10^9$/л[1]; лейкопения[1]; уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови[1], эозинофилия[1], удлинение времени кровотечения[1].
- *Редко:* нейтропения[1], включая	- *Редко:* нейтропения[1], включая

101731

Старая редакция	Новая редакция
тяжелую нейтропению (< 0,45×10^9/л)[1]. Хотя риск миелотоксического действия при применении клопидогрела является достаточно низким, его возможность следует учитывать, когда у пациента, принимающего клопидогрел, развивается лихорадка и другие инфекционные проявления.	тяжелую нейтропению (< 0,45×10^9/л)[1]. Хотя риск миелотоксического действия при применении клопидогрела является достаточно низким, его возможность следует учитывать, когда у пациента, принимающего клопидогрел, развивается лихорадка и другие инфекционные проявления.
- *Очень редко:* апластическая анемия[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови ≤ 30x10^9/л[1].	- *Очень редко:* апластическая анемия[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови ≤ 30x10^9/л[1].
- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* тромбоцитопения[3], гемолитическая анемия у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы[3], агранулоцитоз[2,3]; апластическая анемия[2,3]/панцитопения[2,3], бицитопения[3], нарушения костномозгового кроветворения[3] нейтропения[3], лейкопения[3], гранулоцитопения[3], анемия[1], приобретенная гемофилия А[2],	- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* тромбоцитопения[3], гемолитическая анемия у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы[3], агранулоцитоз[2,3]; апластическая анемия[2,3]/панцитопения[2,3], бицитопения[3], нарушения костномозгового кроветворения[3] нейтропения[3], лейкопения[3], гранулоцитопения[3], анемия[1], приобретенная гемофилия А[2],

101731

Старая редакция	Новая редакция
тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)[2].	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)[2].
Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы	*Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы*
- *Нечасто:* головная боль[1], головокружение[1] и парестезии[1].	- *Нечасто:* головная боль[1], головокружение[1] и парестезии[1].
- *Редко*: вертиго[1].	- *Редко*: вертиго[1].
- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* изменения вкусовых ощущений[2].	- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* изменения вкусовых ощущений[2].
Нарушения со стороны пищеварительной системы	*Нарушения со стороны пищеварительной системы*
- *Часто*: желудочно-кишечные кровотечения[1], диспепсия[1], абдоминальные боли[1], диарея[1].	- *Часто*: желудочно-кишечные кровотечения[1], диспепсия[1], абдоминальные боли[1], диарея[1].
- *Нечасто*: тошнота[1], гастрит[1], метеоризм[1], запор[1], рвота[1], язва желудка[1] и язва двенадцатиперстной кишки[1].	- *Нечасто*: тошнота[1], гастрит[1], метеоризм[1], запор[1], рвота[1], язва желудка[1] и язва двенадцатиперстной кишки[1].
- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* колит[2,3] (включая язвенный или лимфоцитарный колит)[2], панкреатит[2], стоматит[2,] эзофагит[3], ульцерация/перфорация пищевода[3], эрозивный гастрит[3], эрозивный	- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* колит[2,3] (включая язвенный или лимфоцитарный колит)[2], панкреатит[2], стоматит[2,] эзофагит[3], ульцерация/перфорация пищевода[3], эрозивный гастрит[3],

101731

Старая редакция	Новая редакция
дуоденит[3], язва или язвенная перфорация желудка и/или двенадцатиперстной кишки[3], симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, такие как гастралгия[3] (см. раздел «Особые указания»), язвы тонкого кишечника (тощая и подвздошная кишка)[3] и толстого кишечника (ободочная и прямая кишка)[3], перфорация кишечника[3] (эти реакции могут сопровождаться или не сопровождаться кровотечением и могут возникать при применении любой дозы АСК, а также у пациентов, как имеющих предостерегающие симптомы и анамнез серьезных желудочно-кишечных осложнений, так и их не имеющих); острый панкреатит, являющийся проявлением реакции гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту[3]. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* гепатит	эрозивный дуоденит[3], язва или язвенная перфорация желудка и/или двенадцатиперстной кишки[3], симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, такие как гастралгия[3] (см. раздел «Особые указания»), язвы тонкого кишечника (тощая и подвздошная кишка)[3] и толстого кишечника (ободочная и прямая кишка)[3], перфорация кишечника[3] (эти реакции могут сопровождаться или не сопровождаться кровотечением и могут возникать при применении любой дозы АСК, а также у пациентов, как имеющих предостерегающие симптомы и анамнез серьезных желудочно-кишечных осложнений, так и их не имеющих); острый панкреатит, являющийся проявлением реакции гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту[3]. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* гепатит

101731

Старая редакция	Новая редакция
(неинфекционной природы)[2], острая печеночная недостаточность[2], повышение активности «печеночных» ферментов[3], поражение печени, главным образом гепатоцеллюлярное[3], хронический гепатит[3].	(неинфекционной природы)[2], острая печеночная недостаточность[2], повышение активности «печеночных» ферментов[3], поражение печени, главным образом гепатоцеллюлярное[3], хронический гепатит[3].
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей - *Нечасто*: кожная сыпь[1], зуд[1]. - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* макулезно-папулезная, эритематозная или эксфолиативная кожная сыпь[2], крапивница[2], зуд[2], ангионевротический отек[2], буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)[2], острый генерализованный экзантематозный пустулез[2], синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)[2], экзема[2] плоский лишай[2], —фиксированная кожная	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* - *Нечасто*: кожная сыпь[1], зуд[1]. - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* макулезно-папулезная, эритематозная или эксфолиативная кожная сыпь[2], крапивница[2], зуд[2], ангионевротический отек[2], буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)[2], острый генерализованный экзантематозный пустулез[2], синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными

Старая редакция	Новая редакция
сыпь (единичные или множественные изменения кожи, обычно в виде эритематозных бляшек округлой или овальной формы, появляющихся в одном и том же месте при очередном приеме препарата)[3].	проявлениями (DRESS-синдром)[2], экзема[2] плоский лишай[2], фиксированная кожная сыпь (единичные или множественные изменения кожи, обычно в виде эритематозных бляшек округлой или овальной формы, появляющихся в одном и том же месте при очередном приеме препарата)[3].
Нарушения со стороны иммунной системы	*Нарушения со стороны иммунной системы*
- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* анафилактоидные реакции[2], сывороточная болезнь[2], перекрёстные реакции гиперчувствительности с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел)[2] (см. раздел «Особые указания»), анафилактический шок[3], усиление симптомов пищевой аллергии[3].	- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* анафилактоидные реакции[2], сывороточная болезнь[2], перекрёстные реакции гиперчувствительности с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел)[2] (см. раздел «Особые указания»), анафилактический шок[3], усиление симптомов пищевой аллергии[3].
Нарушения психики	*Нарушения психики*
- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* спутанность сознания[2], галлюцинации[2].	- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* спутанность сознания[2], галлюцинации[2].

101731

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны сосудов - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* васкулит[2,3], включая пурпуру Шенлейн-Геноха[3], снижение артериального давления[2].	*Нарушения со стороны сосудов* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* васкулит[2,3], включая пурпуру Шенлейн-Геноха[3], снижение артериального давления[2].
Нарушения со стороны сердца - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: синдром Коуниса (~~аллергический коронарный синдр~~ом), обусловленный реакцией гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту [3].	*Нарушения со стороны сердца* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения)*: синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/алллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел[2,3].
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* бронхоспазм[2], интерстициальный пневмонит[2], эозинофильная пневмония[2], некардиогенный отек легких при хроническом приеме препарата, связанный с реакцией гиперчувствительности[3].	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* бронхоспазм[2], интерстициальный пневмонит[2], эозинофильная пневмония[2], некардиогенный отек легких при хроническом приеме препарата,

101731

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* артралгия[2], артрит[2], миалгия[2]. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* гломерулопатия, включая гломерулонефрит[2], почечная недостаточность[3], острое нарушение функции почек (особенно у пациентов с существовавшей ранее почечной недостаточностью, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, нефритическим синдромом или у пациентов, одновременно принимающих диуретики)[3]. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* гинекомастия[2]. *Общие расстройства*	связанный с реакцией гиперчувствительности[3]. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* артралгия[2], артрит[2], миалгия[2]. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* гломерулопатия, включая гломерулонефрит[2], почечная недостаточность[3], острое нарушение функции почек (особенно у пациентов с существовавшей ранее почечной недостаточностью, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, нефритическим синдромом или у пациентов, одновременно принимающих диуретики)[3]. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт*

101731

Старая редакция	Новая редакция
- *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* лихорадка[2]. *Лабораторные и инструментальные данные* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени[2], увеличение концентрации креатинина в крови[2]. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* гипогликемия[3], подагра[3]. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* потеря слуха[3], шум в ушах[3]. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* - Отеки, о которых сообщалось при	*применения):* гинекомастия[2]. *Общие расстройства* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* лихорадка[2]. *Лабораторные и инструментальные данные* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени[2], увеличение концентрации креатинина в крови[2]. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* гипогликемия[3], подагра[3]. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* - *Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения):* потеря слуха[3], шум в ушах[3]. *Общие расстройства и нарушения в*

101731

Старая редакция	Новая редакция
приеме АСК в высоких (противовоспалительных) дозах. **Взаимодействия с другими лекарственными средствами** ***Лекарственные препараты, ассоциирующиеся с риском развития кровотечения*** Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие потенциального аддитивного эффекта. Одновременное применение лекарственных препаратов, ассоциирующихся с риском развития кровотечения, следует проводить с осторожностью.	*месте введения* - Отеки, о которых сообщалось при приеме АСК в высоких (противовоспалительных) дозах (≥ 1,5 г/сутки). **Взаимодействия с другими лекарственными средствами** ***Лекарственные препараты, ассоциирующиеся с риском развития кровотечения*** Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие потенциального аддитивного эффекта. Одновременное применение лекарственных препаратов, ассоциирующихся с риском развития кровотечения, следует проводить с осторожностью. *Никорандил* У пациентов одновременно принимающих никорандил и НПВП, включая АСК и ацетилсалицилат лизина, имеется повышенный риск развития тяжелых осложнений, таких как образование язв и перфораций в желудочно-кишечном тракте и желудочно-кишечные кровотечения (см. раздел «Особые

101731

Старая редакция	Новая редакция
Тромболитики Безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или не фибрин-специфических тромболитических средств и гепарина была проанализирована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК. В связи с недостаточностью клинических данных по совместному применению препарата Коплавикс® и тромболитических средств при их совместном применении следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»). ***Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa*** Между ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa и препаратом Коплавикс® возможно фармакодинамическое взаимодействие, что требует осторожности при их совместном применении.	указания»). ***Тромболитики*** Безопасность одновременного применения клопидогрела, фибрин-специфических или не фибрин-специфических тромболитических средств и гепарина была проанализирована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае одновременного применения тромболитических средств и гепарина с АСК. В связи с недостаточностью клинических данных по одновременному применению препарата Коплавикс® и тромболитических средств при их одновременном применении следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»). ***Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa*** Между ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa и препаратом Коплавикс® возможно фармакодинамическое

101731

Старая редакция	Новая редакция
	взаимодействие, что требует осторожности при их одновременном применении.
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 ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между препаратом Коплавикс® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, в связи с чем их совместное применение требует осторожности (см. раздел «Особые указания»).	***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 ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между препаратом Коплавикс® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, в связи с чем их одновременное применение требует осторожности (см. раздел «Особые указания»).
Непрямые антикоагулянты Одновременный прием препарата Коплавикс® и пероральных антикоагулянтов (варфарина) может увеличить интенсивность	***Непрямые антикоагулянты*** Одновременный прием препарата Коплавикс® и пероральных антикоагулянтов (варфарина) может

101731

Старая редакция	Новая редакция
кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется. Клопидогрел в дозе 75 мг не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения Международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз. ***НПВП*** В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Поэтому применение НПВП, в том числе ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в сочетании с препаратом Коплавикс® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что ибупрофен (при однократном приеме в	увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется. Клопидогрел в дозе 75 мг не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения Международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз. ***НПВП*** В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, одновременное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Поэтому применение НПВП, в том числе ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в сочетании с препаратом Коплавикс® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что

101731

Старая редакция	Новая редакция
дозе 400 мг в период времени между 8 ч до и 30 мин после непосредственного приема АСК в дозе 81 мг в форме немедленного высвобождения) может ингибировать эффект низких доз АСК на агрегацию тромбоцитов. Однако при нерегулярном приеме ибупрофена никаких клинически значимых эффектов его на антиагрегантное действие АСК не ожидается. *Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)* Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью. ***Другая комбинированная терапия с клопидогрелом*** *Сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP2C19* Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного	ибупрофен (при однократном приеме в дозе 400 мг в период времени между 8 ч до и 30 мин после непосредственного приема АСК в дозе 81 мг в форме немедленного высвобождения) может ингибировать эффект низких доз АСК на агрегацию тромбоцитов. Однако при нерегулярном приеме ибупрофена никаких клинически значимых эффектов его на антиагрегантное действие АСК не ожидается. *Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)* Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью. ***Другая комбинированная терапия с клопидогрелом*** *Сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP2C19* Так как клопидогрел

101731

Старая редакция	Новая редакция
метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, которые ингибируют активность этого изофермента, может приводить к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C9. Сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол. Одновременное применение с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола),	метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, которые ингибируют активность этого изофермента, может приводить к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C9. Сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол. Одновременное применение с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся

101731

Старая редакция	Новая редакция
не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо применение ингибиторов протонной помпы одновременно с приемом препарата Коплавикс®, то следует применять ингибитор протонной помпы с незначительным влиянием на активность изофермента CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол. *Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8* Клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что увеличение системной экспозиции репаглинина является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных препаратов, преимущественно выводящихся из организма путем	сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола), не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо применение ингибиторов протонной помпы одновременно с приемом препарата Коплавикс®, то следует применять ингибитор протонной помпы с незначительным влиянием на активность изофермента CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол. *Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8* Клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* показали, что увеличение системной экспозиции репаглинина является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных препаратов,

101731

Старая редакция	Новая редакция
метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела). Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что: - при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими этими лекарственными средствами, принимаемыми одновременно, клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось; - одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела; - фармакокинетические показатели дигоксина и	преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела). Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что: - при применении клопидогрела одновременно с атенололом, нифедипином или с обоими этими лекарственными средствами, принимаемыми одновременно, клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось; - одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;

101731

Старая редакция	Новая редакция
теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом; - антацидные лекарственные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела; - фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9, что может приводить к повышению концентраций в плазме крови некоторых лекарственных средств, например, фенитоина, толбутамида и некоторых НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9. ***Другая комбинированная терапия с АСК***	- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их одновременном применении с клопидогрелом; - антацидные лекарственные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела; - фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9, что может приводить к повышению концентраций в плазме крови некоторых лекарственных средств, например, фенитоина, толбутамида и некоторых НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9. ***Другая комбинированная терапия***

101731

Старая редакция	Новая редакция
Сообщалось о взаимодействии АСК со следующими лекарственными средствами: - *урикозурические средства (лекарственные средства, способствующие выведению мочевой кислоты) (бензбромарон, пробенецид, сульфинпиразон):* требуется соблюдать осторожность, так как АСК может подавлять их урикозурический эффект из-за конкуренции с мочевой кислотой на уровне выведения; - *метотрексат:* метотрексат, принимаемый в дозах более 20 мг/неделя, следует применять с осторожностью при его сочетании с препаратом Коплавикс® (в связи с наличием АСК в составе препарата Коплавикс®), так как АСК может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что, в свою очередь, может увеличить его миелотоксическое действие (см. раздел «С осторожностью»); - *метамизол*: метамизол при одновременном применении с АСК	***с АСК*** Сообщалось о взаимодействии АСК со следующими лекарственными средствами: - *урикозурические средства (лекарственные средства, способствующие выведению мочевой кислоты) (бензбромарон, пробенецид, сульфинпиразон):* требуется соблюдать осторожность, так как АСК может подавлять их урикозурический эффект из-за конкуренции с мочевой кислотой на уровне выведения; - *метотрексат:* метотрексат, принимаемый в дозах более 20 мг/неделя, следует применять с осторожностью при его сочетании с препаратом Коплавикс® (в связи с наличием АСК в составе препарата Коплавикс®), так как АСК может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что, в свою очередь, может увеличить его миелотоксическое действие (см. раздел «С осторожностью»);

101731

Старая редакция	Новая редакция
может уменьшать эффект АСК на агрегацию тромбоцитов. Поэтому эту комбинацию следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих низкие доза АСК для кардиопротективного действия; - *ацетазоламид*: рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении салицилатов и ацетазоламида из-за повышения риска развития метаболического ацидоза; - *вакцина против ветряной оспы*: рекомендуется, чтобы пациенты не принимали салицилаты в течение 6 месяцев после вакцинации против ветряной оспы, так как во время заболевания ветряной оспой наблюдались случаи развития синдрома Рея после приема салицилатов (см. раздел «Особые указания»). - *левотироксин:* салицилаты, особенно в дозах более 2,0 г/сутки, могут ингибировать связывание	- *метамизол*: метамизол при одновременном применении с АСК может уменьшать эффект АСК на агрегацию тромбоцитов. Поэтому эту комбинацию следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих низкие доза АСК для кардиопротективного действия; - *ацетазоламид*: рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении салицилатов и ацетазоламида из-за повышения риска развития метаболического ацидоза; - *вакцина против ветряной оспы*: рекомендуется, чтобы пациенты не принимали салицилаты в течение 6 месяцев после вакцинации против ветряной оспы, так как во время заболевания ветряной оспой наблюдались случаи развития синдрома Рея после приема салицилатов (см. раздел «Особые указания»). - *левотироксин:* салицилаты,

101731

Старая редакция	Новая редакция
гормонов щитовидной железы с белками-носителями и поэтому приводить к начальному преходящему увеличению концентраций свободных гормонов щитовидной железы с последующим снижением их концентраций. Следует мониторировать концентрации гормонов щитовидной железы (см. раздел «Особые указания).	особенно в дозах более 2,0 г/сутки, могут ингибировать связывание гормонов щитовидной железы с белками-носителями и поэтому приводить к начальному преходящему увеличению концентраций свободных гормонов щитовидной железы с последующим снижением их концентраций. Следует мониторировать концентрации гормонов щитовидной железы (см. раздел «Особые указания).
- *вальпроевая кислота:* одновременное применение вальпроевой кислоты и салицилатов может приводить к снижению связывания вальпроевой кислоты с белками крови и ингибированию метаболизма вальпроевой кислоты, приводящими к повышению общей сывороточной концентрации вальпроевой кислоты и сывороточной концентрации ее свободной фракции.	- *вальпроевая кислота:* одновременное применение вальпроевой кислоты и салицилатов может приводить к снижению связывания вальпроевой кислоты с белками крови и ингибированию метаболизма вальпроевой кислоты, приводящими к повышению общей сывороточной концентрации вальпроевой кислоты и сывороточной концентрации ее свободной фракции.
- *тенофовир:* одновременное	

101731

Старая редакция	Новая редакция
применение тенофовира дизопроксил фумарата и НПВП может увеличивать риск развития почечной недостаточности. - *ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), противосудорожные средства (фенитоин и вальпроевая кислота), бета-адреноблокаторы, диуретики и пероральные гипогликемические средства:* возможны взаимодействия этих лекарственных средств с АСК, применяемой в высоких (противовоспалительных) дозах; - *этанол:* при одновременном применении с АСК увеличивается риск развития кровотечения при хроническом употреблении больших количеств алкоголя (этанола). Кроме этого, этанол может увеличивать риск поражения желудочно-кишечного тракта при применении АСК. Поэтому пациентам, принимающим АСК, следует употреблять алкоголь (этанол) с осторожностью (см.	- *тенофовир:* одновременное применение тенофовира дизопроксил фумарата и НПВП может увеличивать риск развития почечной недостаточности. - *ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), противосудорожные средства (фенитоин и вальпроевая кислота), бета-адреноблокаторы, диуретики и пероральные гипогликемические средства:* возможны взаимодействия этих лекарственных средств с АСК, применяемой в высоких (противовоспалительных) дозах; - *этанол:* при одновременном применении с АСК увеличивается риск развития кровотечения при хроническом употреблении больших количеств алкоголя (этанола). Кроме этого, этанол может увеличивать риск поражения желудочно-кишечного тракта при применении АСК. Поэтому

101731

Старая редакция	Новая редакция
раздел «Особые указания»).	пациентам, принимающим АСК, следует употреблять алкоголь (этанол) с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).
Другие взаимодействия с клопидогрелом и АСК - *Диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические лекарственные средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические лекарственные средства (включая инсулин), противоэпилептические лекарственные средства, блокаторы рецепторов гликопротеина GPIIb/IIIa и гормонозаместительная терапия*	***Другие взаимодействия с клопидогрелом и АСК*** - *Диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические лекарственные средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические лекарственные средства (включая инсулин), противоэпилептические лекарственные средства, блокаторы рецепторов гликопротеина GPIIb/IIIa и гормонозаместительная терапия*
В клинических исследованиях по применению клопидогрела в комбинации с АСК в поддерживающих дозах ≤ 325 мг, проведенных с участием более чем 30000 пациентов, не было выявлено клинически значимых	В клинических исследованиях по применению клопидогрела в комбинации с АСК в поддерживающих дозах ≤ 325 мг, проведенных с участием более чем 30000 пациентов, не было

101731

Старая редакция	Новая редакция
нежелательных взаимодействий с этими препаратами. **Особые указания** *Кровотечения и гематологические нарушения* В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. раздел «Побочное действие»), в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), количество тромбоцитов в периферической крови, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования. Одновременное применение препарата Коплавикс® с варфарином не рекомендуется, так как это может увеличить интенсивность кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий с этими препаратами. **Особые указания** *Кровотечения и гематологические нарушения* В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. раздел «Побочное действие»), в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), количество тромбоцитов в периферической крови, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования. Одновременное применение препарата Коплавикс® с варфарином не рекомендуется, так как это может увеличить интенсивность кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими

101731

Старая редакция	Новая редакция
В связи с наличием в составе препарата Коплавикс® двух антиагрегантных средств его следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, обусловленному травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих НПВП (в том числе, ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и тромболитические препараты. Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе, и скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур или хирургического вмешательства. Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство, и при этом нет необходимости в постоянной антиагрегантной терапии, то за 5-7 дней до хирургического	лекарственными средствами»). В связи с наличием в составе препарата Коплавикс® двух антиагрегантных средств его следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, обусловленному травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих НПВП (в том числе, ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и тромболитические препараты. Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе, и скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур или хирургического вмешательства. Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство, и при этом нет необходимости в постоянной антиагрегантной

101731

Старая редакция	Новая редакция
вмешательства клопидогрел следует отменить. Препарат Коплавикс® увеличивает время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно кровотечений из желудочно-кишечного тракта и внутриглазных кровоизлияний). Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме препарата Коплавикс® для остановки кровотечения им может потребоваться больше времени, чем обычно, и, что в случае возникновения у них любых необычных (по локализации или продолжительности) кровотечений им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любым предстоящим хирургическим вмешательством и перед тем, как приступить к приёму любого нового лекарственного препарата, пациенты должны информировать врача (в том числе, стоматолога) о лечении препаратом	терапии, то за 5-7 дней до хирургического вмешательства клопидогрел следует отменить. Препарат Коплавикс® увеличивает время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно кровотечений из желудочно-кишечного тракта и внутриглазных кровоизлияний). Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме препарата Коплавикс® для остановки кровотечения им может потребоваться больше времени, чем обычно, и, что в случае возникновения у них любых необычных (по локализации или продолжительности) кровотечений им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любым предстоящим хирургическим вмешательством и перед тем, как приступить к приёму любого нового лекарственного препарата, пациенты должны

101731

Старая редакция	Новая редакция
Коплавикс®.	информировать врача (в том числе, стоматолога) о лечении препаратом Коплавикс®.
Недавно перенесенный ишемический инсульт Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим ишемическим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих повышенный риск развития повторного ишемического осложнения, комбинация АСК и клопидогрела увеличивает возможность развития больших кровотечений. Поэтому применение препарата Коплавикс® у таких пациентов должно проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от его применения.	*Недавно перенесенный ишемический инсульт* Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим ишемическим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих повышенный риск развития повторного ишемического осложнения, комбинация АСК и клопидогрела увеличивает возможность развития больших кровотечений. Поэтому применение препарата Коплавикс® у таких пациентов должно проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от его применения.
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры	*Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура* Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры

101731

Старая редакция	Новая редакция
(ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез. *Приобретенная гемофилия* Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени, сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистами по этому заболеванию и прекратить прием клопидогрела.	(ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез. *Приобретенная гемофилия* Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени, сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистами по этому

101731

Старая редакция	Новая редакция
	заболеванию и прекратить прием клопидогрела.
Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) У пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, которые могли принимать непрямые антикоагулянты, было показано преимущество непрямых антикоагулянтов по сравнению с монотерапией АСК или применением клопидогрел + АСК в уменьшении риска развития инсульта.	*Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)* У пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, которые могли принимать непрямые антикоагулянты, было показано преимущество непрямых антикоагулянтов по сравнению с монотерапией АСК или применением комбинации клопидогрел + АСК в уменьшении риска развития инсульта.
Функциональная активность изофермента CYP2C19 У пациентов с низкой метаболической активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и уменьшается его эффект на функцию тромбоцитов. Поэтому такие пациенты с острым коронарным синдромом или пациенты, подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству и	*Функциональная активность изофермента CYP2C19* У пациентов с низкой метаболической активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и уменьшается его эффект на функцию тромбоцитов. Поэтому такие пациенты с острым коронарным синдромом или

Старая редакция	Новая редакция
принимающие клопидогрел, могут иметь большую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, эти тесты могут быть использованы при выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы»), однако эффективность и безопасность применения повышенных доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 до настоящего времени не установлены. *Перекрестные аллергические и/или гематологические реакции между*	пациенты, подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству и принимающие клопидогрел, могут иметь большую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, эти тесты могут быть использованы при выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы»), однако эффективность и безопасность применения повышенных доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 до настоящего времени не установлены. *Перекрестные аллергические и/или*

101731

Старая редакция	Новая редакция
тиенопиридинами У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел «Побочное действие»). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов, могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.	*гематологические реакции между тиенопиридинами* У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел «Побочное действие»). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов, могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг

101731

Старая редакция	Новая редакция
	перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.
Почечная недостаточность Клопидогрел + АСК не следует применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»). Опыт применения клопидогрела у пациентов легкой и умеренной почечной недостаточностью ограничен. Поэтому у этой группы пациентов комбинация клопидогрел + АСК должна применяться с осторожностью. *Печеночная недостаточность* Клопидогрел + АСК не должен применяться у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»). Опыт применения клопидогрела у пациентов с заболеваниями печени средней тяжести, которые могут иметь предрасположенность кровотечениям, ограничен. Поэтому у этой группы пациентов клопидогрел + АСК должен применяться с осторожностью.	*Почечная недостаточность* Комбинацию клопидогрел + АСК не следует применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»). Опыт применения клопидогрела у пациентов легкой и умеренной почечной недостаточностью ограничен. Поэтому у этой группы пациентов комбинация клопидогрел + АСК должна применяться с осторожностью. *Печеночная недостаточность* Комбинация клопидогрел + АСК не должна применяться у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»). Опыт применения клопидогрела у пациентов с заболеваниями печени средней тяжести, которые могут иметь предрасположенность кровотечениям, ограничен. Поэтому у этой группы пациентов комбинация клопидогрел + АСК должн
Осторожность, требующаяся	

101731

Старая редакция	Новая редакция
вследствие наличия в составе препарата АСК • У пациентов с бронхиальной астмой или другими аллергическими заболеваниями в анамнезе, так как у них имеется повышенный риск развития реакций гиперчувствительности. • У пациентов с подагрой, так как низкие дозы АСК увеличивают концентрацию уратов в крови. • Возможно наличие взаимосвязи между приемом АСК и развитием синдрома Рея, редкого и опасного для жизни заболевания, обычно наблюдавшегося в продромальном периоде инфекций у детей, протекающего с развитием энцефалопатии и острой жировой дистрофии печени и быстрым развитием печеночной недостаточности, которое может приводить к смертельному исходу. • Этанол может увеличивать риск поражения желудочно-кишечного тракта при его приеме на фоне лечения АСК. Поэтому следует	а применяться с осторожностью. *Осторожность, требующаяся вследствие наличия в составе препарата АСК* • У пациентов с бронхиальной астмой или другими аллергическими заболеваниями в анамнезе, так как у них имеется повышенный риск развития реакций гиперчувствительности. • У пациентов с подагрой, так как низкие дозы АСК увеличивают концентрацию уратов в крови. • Возможно наличие взаимосвязи между приемом АСК и развитием синдрома Рея, редкого и опасного для жизни заболевания, обычно наблюдавшегося в

101731

Старая редакция	Новая редакция
соблюдать осторожность при употреблении алкоголя (этанола) во время лечения АСК (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Кроме этого, пациенты должны быть предупреждены о риске развития кровотечения вследствие хронического употребления больших количеств алкоголя (этанола) во время приема комбинации клопидогрел + АСК. • Препарат Коплавикс® должен применяться под тщательным медицинским наблюдением у пациентов с недостаточностью глюкозы-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД) из-за риска развития гемолиза (см. разделы «С осторожностью», «Побочное действие»). • Следует избегать одновременного приема левотироксина и салицилатов, особенно в дозах выше 2,0 г/сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	продромальном периоде инфекций у детей, протекающего с развитием энцефалопатии и острой жировой дистрофии печени и быстрым развитием печеночной недостаточности, которое может приводить к смертельному исходу. • Этанол может увеличивать риск поражения желудочно-кишечного тракта при его приеме на фоне лечения АСК. Поэтому следует соблюдать осторожность при употреблении алкоголя (этанола) во время лечения АСК (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Кроме этого, пациенты должны быть предупреждены о риске развития кровотечения вследствие хронического употребления больших количеств алкоголя (этанола) во время приема комбинации клопидогрел + АСК. • Препарат Коплавикс® должен применяться под тщательным медицинским наблюдением у

101731

Старая редакция	Новая редакция
Влияние на желудочно-кишечный тракт Препарат Коплавикс® следует применять с осторожностью у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе или у пациентов с даже незначительными симптомами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые могут быть проявлениями язвенных поражений желудка, способных привести к желудочному кровотечению. При лечении препаратом Коплавикс® в любой момент могут возникнуть симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия, изжога, тошнота, рвота и желудочно-кишечное кровотечение. Несмотря на то, что при лечении препаратом Коплавикс® незначительные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диспепсические расстройства, встречаются часто, лечащий врач всегда в этих случаях	пациентов с недостаточностью глюкозы-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД) из-за риска развития гемолиза (см. разделы «С осторожностью», «Побочное действие»). • Следует избегать одновременного приема левотироксина и салицилатов, особенно в дозах выше 2,0 г/сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). *Влияние на желудочно-кишечный тракт* Препарат Коплавикс® следует применять с осторожностью у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе или у пациентов с даже незначительными симптомами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые могут быть проявлениями язвенных поражений желудка, способных привести к желудочному кровотечению.

101731

Старая редакция	Новая редакция
должен исключать изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, даже при отсутствии в анамнезе патологии со стороны ЖКТ. Пациенты должны быть информированы о симптомах нежелательных реакций со стороны ЖКТ и проинструктированы о том, что в случае их появления они должны немедленно обратиться за медицинской помощью.	При лечении препаратом Коплавикс® в любой момент могут возникнуть симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия, изжога, тошнота, рвота и желудочно-кишечное кровотечение. Несмотря на то, что при лечении препаратом Коплавикс® незначительные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диспепсические расстройства, встречаются часто, лечащий врач всегда в этих случаях должен исключать изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, даже при отсутствии в анамнезе патологии со стороны ЖКТ. Пациенты должны быть информированы о симптомах нежелательных реакций со стороны ЖКТ и проинструктированы о том, что в случае их появления они должны немедленно обратиться за медицинской помощью. У пациентов, одновременно принимающих никорандил и НПВП, включая АСК и ацетилсалицилат

101731

Старая редакция	Новая редакция
	лизина, имеется повышенный риск развития тяжелых осложнений, таких как образование язв и перфораций в желудочно-кишечном тракте и желудочно-кишечные кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Зам. руководителя отдела регистрации М.Н. Маликова

Представительство акционерного общества «Рафарм» в г. Москве ГРП при МИО РФ № 11772 отдел регистрации «Санофи-авентис групп» (Франция) «Sanofi-aventis groupe» (France) Москва

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1

CCDS v 14

101731