МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П015542/01-130214
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Плавикс®,

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг

лекарственная форма, дозировка

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

наименование производителя, страна

Изменение № 1 ____

Дата внесения Изменения «____» 13 02 14 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания - Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата. - Тяжелая печеночная недостаточность. - Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние. - Редкая наследственная непереносимость лактозы,	**Противопоказания** - Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата. - Тяжелая печеночная недостаточность. - Острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние. - Редкая наследственная непереносимость галактозы,

Старая редакция	Новая редакция
дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.	дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность и ~~период кормления грудью~~ (см. раздел «Возможность применения при беременности и в период грудного вскармливания»).	- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»).
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).	- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).
С осторожностью	**С осторожностью**
- При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения).	- При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения).
- При почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения).	- При почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения).
- При травмах, хирургических вмешательствах (см. раздел «Особые указания»).	- При травмах, хирургических вмешательствах (см. раздел «Особые указания»).
- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных).	- При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных).
- При одновременном приеме нестероидных	- При одновременном приеме нестероидных

Старая редакция	Новая редакция
противовоспалительных препаратов, в том числе, и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).	противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе, и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), так как они могут вызывать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, увеличивая предрасположенность к развитию кровотечений.
- При одновременном назначение варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.	- При одновременном применении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.
- У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (так как у них при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем ~~и~~ приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарным синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота сердечно-	- У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (так как у них 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 коронарным синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более

Старая редакция	Новая редакция
сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19).	высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19). - При указаниях в анамнезе на аллергические реакции на тиенопиридины (например, на тиклопидин, празугрел) (возможность перекрестной аллергии). - При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (см. раздел «Особые указания»).
Возможность применения при беременности и в ~~период кормления грудью~~ ***Беременность*** В качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности из-за отсутствия клинических данных по его приему беременными женщинами, хотя исследования на животных и не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение	**Беременность и период грудного вскармливания** ***Беременность*** Исследования на животных не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Так как не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека, и вследствие

Старая редакция	Новая редакция
беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие.	отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо.
Период ~~кормления грудью~~ ~~Кормление грудью в случае лечения клопидогрелом следует прекратить, так как~~ в исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека - неизвестно.	***Период грудного вскармливания*** В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека - неизвестно. Так как многие лекарственные средства могут экскретироваться в грудное молоко и оказывать неблагоприятное воздействие на грудного ребенка, то лечащий врач, исходя из важности приема препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей или прекратить прием препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания.

Старая редакция	Новая редакция
~~Возможные~~ побочные действия ~~при применении лекаретвенного препарата~~ Безопасность клопидогрела была ~~исследована~~ более чем у 44000 больных, в том числе более чем у 12000 больных, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сутки, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности больных Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A. ~~Кроме опыта развития нежелательных реакций в клинических исследованиях имелись спонтанные сообщения о возникновении нежелательных реакций.~~ ~~В клинических исследованиях и при применении препарата после его выхода на рынок наиболее часто сообщалось о развитии кровотечений,~~	**Побочное действие** ***Данные, полученные в клинических исследованиях*** Безопасность клопидогрела была изучена более чем у 44000 пациентов, в том числе более чем у 12000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сутки, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A.

Старая редакция	Новая редакция
~~главным образом, в течение первого месяца применения препарата.~~	
	Кровотечения и кровоизлияния
	Сравнение монотерапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой
В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у ~~больных~~, ~~получавших~~ или клопидогрел или ацетилсалициловую кислоту, составила 9,3%. Частота тяжёлых кровотечений при применении клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты была ~~одинаковой~~.	В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту, составила 9,3 %. Частота тяжёлых кровотечений при применении клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты была сопоставимой: 1,4 % и 1,6 %, соответственно. В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту, составляла (2,0 % и 2,7 %, соответственно), в том числе частота желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, составляла (0,7 % и 1,1 %, соответственно). Общая частота кровотечений другой

Старая редакция	Новая редакция
	локализации при приеме клопидогрела по сравнению с приемом ацетилсалициловой кислоты была выше (7,3 % против 6,5 %, соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты была сопоставимой (0,6 % или 0,4 %, соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки, носовое кровотечение. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом, конъюнктивальных). Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты была сопоставимой (0,4 % или 0,5 %, соответственно). *Сравнение комбинированной терапии клопидогрел+ацетилсалициловая кислота и плацебо+ацетилсалициловая кислота*
В клиническом исследовании CURE	В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших

Старая редакция	Новая редакция
	клопидогрел+ацетилсалициловая кислота, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+ацетилсалициловая кислота, наблюдалось увеличение частоты развития больших кровотечений (3,7 % против 2,7 %), и малых кровотечений (5,1 % против 2,4 %). В основном, источниками больших кровотечений являлись желудочно-кишечный тракт и места пункции артерий. Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел+ацетилсалициловая кислота по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+ацетилсалициловая кислота, достоверно не различалась (2,2 % и 1,8 %, соответственно), частота развития фатальных кровотечений была одинаковой (0,2 % при обоих видах терапии). Частота возникновения не угрожающих жизни больших кровотечений была достоверно выше у пациентов, принимавших

Старая редакция	Новая редакция
	клопидогрел+ацетилсалициловая кислота, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+ацетилсалициловая кислота (1,6 % и 1 %, соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0,1 % при обоих видах терапии). Частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота зависела от дозы ацетилсалициловой кислоты (<100 мг: 2,6 %; 100-200 мг: 3,5 %; >200 мг: 4,9 %), как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо+ацетилсалициловая кислота (<100 мг: 2,0 %; 100-200 мг: 2,3 %; >200 мг: 4,0 %).
у ~~больных,~~ прекративших ~~приём препарата~~ более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития ~~крупных~~ кровотечений в течение 7 дней после вмешательства. У ~~больных~~, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным	У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства. У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти

Старая редакция	Новая редакция
шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6% (клопидогрел+ацетилсалициловая кислота) и 6,3% (плацебо+ацетилсалициловая кислота).	дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6 % (клопидогрел+ацетилсалициловая кислота) и 6,3 % (плацебо+ацетилсалициловая кислота).
В клиническом исследовании CLARITY ~~наблюдалось общее повышение частоты кровотечений в группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота по сравнению с группой плацебо+ацетилсалициловая кислота.~~ Частота ~~крупных~~ кровотечений ~~была~~ в обеих группах ~~одинаковой.~~ Она была одинаковой в подгруппах пациентов, выделенным по исходным характеристикам и по виду фибринолитической или гепариновой терапии.	В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых, как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением гемоглобина > 5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел+ацетилсалициловая кислота и плацебо +ацетилсалициловая кислота) была сопоставимой в обеих группах лечения (1,3 % против 1,1 % в группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота и группе плацебо+ацетилсалициловая кислота, соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или

Старая редакция	Новая редакция
	гепаринотерапии. Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при лечении клопидогрел+ацетилсалициловая кислота и плацебо+ацетилсалициловая кислота, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.
В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных ~~крупных~~ кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой в обеих группах (группа клопидогрел+ацетилсалициловая кислота и группа плацебо+ацетилсалициловая кислота).	В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой в обеих группах лечения (группа клопидогрел+ацетилсалициловая кислота и группа плацебо+ацетилсалициловая кислота).
В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития ~~крупных~~ кровотечений в группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота была выше, чем в группе плацебо+ацетилсалициловая кислота (6,7% против 4,3%). ~~Крупные~~	В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота была выше, чем в группе плацебо+ацетилсалициловая кислота (6,7 % против 4,3 %, соответственно).

Старая редакция	Новая редакция
кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3% против 3,5%), главным образом, наблюдались желудочно-кишечные кровотечения (3,5% против 1,8%). В группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо+ацетилсалициловая кислота (1,4% против 0,8%, соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1,1% против 0,7%) и геморрагического инсульта (0,8% против 0,6%).	Большие кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3 % против 3,5 %), главным образом, наблюдались желудочно-кишечные кровотечения (3,5 % против 1,8 %). В группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо+ацетилсалициловая кислота (1,4 % против 0,8 %, соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1,1 % против 0,7 %) и геморрагического инсульта (0,8 % против 0,6 %). *Нарушения со стороны крови* В исследовании CAPRIE, тяжёлая нейтропения (< $0,45 \cdot 10^9$/л) наблюдалась у 4 пациентов (0,04 %), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02 %), принимавших ацетилсалициловую кислоту. У двух из 9599 пациентов, принимавших клопидогрел,

Старая редакция	Новая редакция
	наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приёме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении. При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии. Частота возникновения тяжёлой тромбоцитопении (< $80 \cdot 10^9$/л) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел и 0,1 % у пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9$/л.

Старая редакция	Новая редакция
	В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения. *Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE-A.*
Частота нежелательных реакций, которые наблюдались ~~или~~ во время проведения клинических исследований,~~ или были получены из спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций определяется следующим образом:~~ часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000 - <1/1000), очень редко (<1/10000). ~~В каждом системно-органном классе нежелательные реакции представлены в порядке убывания их тяжести.~~ *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *Нечасто:* тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия.	Частота нежелательных реакций, которые наблюдались во время проведения вышеуказанных клинических исследований представлена в соответствии со следующей классификацией: часто (≥ 1/100 - < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 - < 1/100); редко (≥ 1/10000 - < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестная частота (определить частоту встречаемости нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным). *Нарушения со стороны нервной системы* *Нечасто:* головная боль, головокружение, парестезия.

Старая редакция	Новая редакция
Редко: нейтропения, включая тяжелую нейтропению. *Очень редко:* тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. раздел «Особые указания»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия. *Нарушения со стороны иммунной системы* *Очень редко:* сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции. *Нарушения психики* *Очень редко:* галлюцинации, спутанность сознания. *Нарушения со стороны нервной системы* *Нечасто:* внутричерепное кровоизлияние (было сообщено о нескольких случаях со смертельным исходом), головная боль, парестезия, головокружение. *Очень редко:* нарушения вкусового восприятия. *Нарушения со стороны органа зрения* *Нечасто:* глазные кровоизлияния (конъюнктивальные, в ткани и	*Редко:* вертиго. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *Часто:* диспепсия, абдоминальные боли, диарея. *Нечасто:* тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки. *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки* *Нечасто:* сыпь, зуд. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *Нечасто:* увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови; лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия. ***Постмаркетинговый опыт применения препарата*** *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *Неизвестная частота:* случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных,

Старая редакция	Новая редакция
сетчатку глаза). *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* *Редко:* вертиго. *Нарушения со стороны сосудов* *Часто:* гематома. *Очень редко:* серьезное кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение артериального давления. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Часто:* носовое кровотечение. *Очень редко:* кровотечение из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальная пневмония. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* ~~Очень часто:~~ желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боли в животе, диспепсия. *Нечасто:* язва желудка и двенадцатиперстной кишки, рвота, тошнота, запор, вздутие живота. *Редко:* забрюшинное кровоизлияние. *Очень редко:* желудочно-кишечное	скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран; случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения и забрюшинные кровоизлияния), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия/панцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), приобретенная гемофилия А. *Нарушения со стороны иммунной системы* *Неизвестная частота:* анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрёстная аллергия с другими

Старая редакция	Новая редакция
кровотечение и забрюшинное кровоизлияние со смертельным исходом, панкреатит, колит (включая неспецифический язвенный колит или лимфоцитарный колит), стоматит.	тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел) (см. раздел «Особые указания»).
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Нарушения психики*
Очень редко: острая печёночная недостаточность, гепатит, отклонение от нормы показателей функции печени.	*Неизвестная частота:* спутанность сознания, галлюцинации.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Нарушения со стороны нервной системы*
Часто: подкожные кровоподтеки.	*Неизвестная частота:* нарушения вкусового восприятия.
Нечасто: сыпь, зуд, пурпура (подкожное кровоизлияние).	*Нарушения со стороны сосудов*
Очень редко: буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема) ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, экзема плоский лишай.	*Неизвестная частота:* васкулит, снижение артериального давления.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*
Очень редко: кровоизлияния в мышцы и суставы, артрит, артралгия,	*Неизвестная частота:* бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.
	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
	Неизвестная частота: колит (в том числе язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит.
	Нарушения со стороны печени и

Старая редакция	Новая редакция
миалгия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *Нечасто*: гематурия. *Очень редко:* гломерулонефрит, увеличение концентрации креатина в крови. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *Часто:* кровотечение из места пункти рования сосудов. *Очень редко:* лихорадка. *Лабораторные и инструментальные данные* *Нечасто:* увеличение времени кровотечения, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови.	*желчевыводящих путей* *Неизвестная частота:* гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *Неизвестная частота:* макулезно-папулёзная или эритематозная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллёзный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *Неизвестная частота:* артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *Неизвестная частота:* гломерулопатия (в том числе

Старая редакция	Новая редакция
	гломерулонефрит). *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* *Неизвестная частота:* лихорадка. *Лабораторные и инструментальные данные* *Неизвестная частота:* отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.
Взаимодействие с другими лекарственными ~~препаратами~~ ***Варфарин:*** хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки 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.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Варфарин:*** хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки 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.

Старая редакция	Новая редакция
Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов: ~~**назначение**~~ блокаторов IIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»).	***Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов:*** **применение** блокаторов IIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»).
Ацетилсалициловая кислота: ацетилсалициловая кислота не изменяет эффекта клопидогрела, ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом приём ацетилсалициловой кислоты по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приёмом клопидогрела. Между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое	***Ацетилсалициловая кислота:*** ацетилсалициловая кислота не изменяет эффекта клопидогрела, ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом приём ацетилсалициловой кислоты по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приёмом клопидогрела. Между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое

Старая редакция	Новая редакция
взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года.	взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года.
Гепарин: по данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых лиц, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между препаратом Плавикс® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение ~~этих препаратов~~ требует осторожности.	***Гепарин:*** по данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых лиц, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между препаратом Плавикс® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение клопидогрела и гепарина требует осторожности.
Тромболитики: безопасность	***Тромболитики:*** безопасность

Старая редакция	Новая редакция
совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических ~~препаратов~~ и гепарина была исследована у ~~больных~~ с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична таковой, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой. ~~***Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):***~~ в клиническом исследовании, проведённом 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 назначение НПВП, в том	совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепарина была изучена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична таковой, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой. ***НПВП:*** в клиническом исследовании, проведённом 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

Старая редакция	Новая редакция
числе ингибиторов ЦОГ-2 в сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).	сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).
Взаимодействие с другими лекарственными ~~препаратами~~	***Другие лекарственные взаимодействия***
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 (например, омепразола) (см. раздел «Фармакокинетика, подраздел, Фармакогенетика», «Особые указания»). Если ингибиторы протоновой помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протоновой помпы с наименьшим ингибированием	Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, использование лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, 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 (например, омепразола или эзомепразола) (см. раздел «Фармакокинетика, подраздел, Фармакогенетика», раздел «Особые указания»). Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать

Старая редакция	Новая редакция
изофермента CYP2C19, такой как пантопразол.	ингибиторы протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такие как пантопразол или лансопрозол.
Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно ~~назначаемыми препаратами~~, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:	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 препаратами одновременно~~ клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось; - одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела; - фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном	- при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или их сочетанием клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось; - одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела; - фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;

Старая редакция	Новая редакция
применении с клопидогрелом; - антацидные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела; - фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных ~~препаратов~~, таких как фенитоин и толбутамид, а также нестреоидных противовоспалительных ~~препаратов~~, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 семейства цитохрома P450. - ингибиторы АПФ, мочегонные, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гиполипидемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов: в	- антацидные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела; - фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также нестероидных противовоспалительных средств, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 семейства цитохрома P450. - ингибиторы АПФ, мочегонные, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов: в клинических исследованиях не

Старая редакция	Новая редакция
клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.	было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.
Особые указания	**Особые указания**
При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе, и скрытого. 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, количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.	При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе, и скрытого. В связи с риском развития кровотечения и нежелательных эффектов со стороны крови (см. раздел «Побочное действие») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить АЧТВ, количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие

Старая редакция	Новая редакция
Клопидогрел, так же как и другие антитромбоцитарные ~~препараты~~, следует применять с осторожностью у больных, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у ~~больных~~, ~~получающих~~ ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе, ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными ~~препаратами~~»), поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении клопидогрела и варфарина. Если ~~больному~~ предстоит плановая хирургическая операция, и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 5-	необходимые исследования. Клопидогрел, так же 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 ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные средства, в том числе, ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении клопидогрела и варфарина. Если пациенту предстоит плановая хирургическая операция, и при этом нет необходимости в

Старая редакция	Новая редакция
7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить. Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у ~~больных~~ с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно, желудочно-кишечных и внутриглазных). Препараты, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (такие как ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты) у пациентов, ~~получающих~~ клопидогрел, следует ~~использовать~~ с осторожностью. ~~Больные~~ должны быть предупреждены о том, что при приёме клопидогрела (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что, в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения, им следует сообщить об	антитромбоцитарном эффекте, то за 5-7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить. Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно, желудочно-кишечных и внутриглазных). Препараты, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (такие как ацетилсалициловая кислота, НПВП) у пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять с осторожностью. Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приёме клопидогрела (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что, в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения, им следует сообщить об этом своему

Старая редакция	Новая редакция
этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата ~~больные~~ должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела. Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (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.	лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела. Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (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. Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих высокий риск развития

Старая редакция	Новая редакция
	повторных ишемических осложнений, комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела повышает риск развития больших кровотечений. Поэтому такая комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью и только в случае клинической доказанности преимущества от её применения. Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ), 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. Пациентов следует опрашивать на предмет аллергии к тиенопиридинам (таким как тиклопидин, празугрел) в

Старая редакция	Новая редакция
	анамнезе, так как сообщалось о наличии перекрестной аллергии между тиенопиридинами и клопидогрелом.
В период лечения необходимо контролировать функциональную активность печени. При тяжелых поражениях печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.	В период лечения необходимо контролировать функциональное состояние печени. При тяжелых поражениях печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.
Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (так как отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).	Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (так как отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).
~~Плавикс® не следует принимать больным с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы (смотри «Состав»).~~	
~~Возможное~~ **влияние на управление транспортными средствами или занятия другими потенциально опасными видами деятельности**	**Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности**
Плавикс® не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или	Плавикс® не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для

Старая редакция	Новая редакция
занятия другими потенциально опасными видами деятельности. **Условия отпуска ~~из аптек~~** По рецепту. **~~Владелец регистрационного удостоверения~~** Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи. ~~174 авеню де Франс F-75013 Париж, Франция.~~ **Производитель** Санофи Винтроп Индустрия. ~~1, рю де ла Вьерж Амбарес э Лаграв F-33565 Карбон Бланк Седекс, Франция~~. **Претензии потребителей направлять по адресу:** ~~115035, г~~. Москва, ул. ~~Садовническая, дом 82, стр. 2.~~ Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.	управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности. **Условия отпуска** Отпускается по рецепту. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение** Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи, Франция. **Производитель** Санофи Винтроп Индустрия, Франция. Sanofi Wintrop Industrie, France 1 rue de la Vierge, Ambares et Lagrave F-33565 Carbon Blank Cedex, France **Претензии потребителей направлять по адресу в России:** 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.

Зам. Руководителя отдела регистрации Маликова М.Н.