МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015542/01- 02 07 14
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 № 2 ____

Дата внесения Изменения «____» 02 07 14 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
С осторожностью - При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения). - При почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения). - При травмах, хирургических вмешательствах (см. раздел «Особые указания»). - При заболеваниях, при которых	**С осторожностью** - При умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения). - При почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения). - При заболеваниях, при которых

Старая редакция	Новая редакция
имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных).	имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в частности желудочно-кишечных или внутриглазных), и особенно при одновременном применении лекарственных средств, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (таких как ацетилсалициловая кислота [АСК] и нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП]).
- При одновременном приеме нестероидных 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.	- У пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также у пациентов, получающих лечение АСК, гепарином, варфарином ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, НПВП, в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. раздел «Особые
- При одновременном применении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.	

Старая редакция	Новая редакция
	указания»).
- 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 высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19).	- У пациентов *с* низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).
- При указаниях в анамнезе на аллергические реакции на тиенопиридины (например, на тиклопидин, празугрел) (возможность перекрестной аллергии).	- При указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций, см.

Старая редакция	Новая редакция
- При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (см. раздел «Особые указания»).	раздел «Особые указания»). - При недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте (при сочетании с АСК, см. раздел «Особые указания»).
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. *Кровотечения и кровоизлияния*	**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 АСК 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. *Кровотечения и кровоизлияния*

Старая редакция	Новая редакция
Сравнение монотерапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой 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.	*Сравнение монотерапии клопидогрелом и АСК* В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9,3 %. Частота тяжёлых кровотечений при применении клопидогрела и АСК 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).	В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, 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 локализации при приеме клопидогрела по сравнению с приемом ацетилсалициловой кислоты была	Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела по сравнению с приемом АСК была выше (7,3 %

Старая редакция	Новая редакция
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 у пациентов, принимавших клопидогрел+ацетилсалициловая кислота, по сравнению с пациентами, принимавшими	против 6,5 %, соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК 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 АСК была сопоставимой (0,4 % или 0,5 %, соответственно). *Сравнение комбинированной терапии клопидогрел + АСК и плацебо + АСК* В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, наблюдалось увеличение частоты развития больших кровотечений (3,7 % против

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, 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 клопидогрел+ацетилсалициловая кислота, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+ацетилсалициловая кислота	Частота возникновения не угрожающих жизни больших кровотечений была достоверно выше у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК (1,6 % и 1 %, соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0,1 % при обоих видах

Старая редакция	Новая редакция
(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 плáцебо+ацетилсалициловая кислота (<100 мг: 2,0 %; 100-200 мг: 2,3 %; >200 мг: 4,0 %).	терапии). Частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел + АСК зависела от дозы АСК (< 100 мг: 2,6 %; 100-200 мг: 3,5 %; > 200 мг: 4,9 %), как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо + АСК (< 100 мг: 2,0 %; 100-200 мг: 2,3 %; > 200 мг: 4,0 %).
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, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства (4,4 % в группе клопидогрел + АСК и 5,3 % в группе плацебо + АСК).
У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием,	У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих

Старая редакция	Новая редакция
частота этих событий после вмешательства составляла 9,6 % (клопидогрел+ацетилсалициловая кислота) и 6,3 % (плацебо+ацетилсалициловая кислота). 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 гепаринотерапии.	событий после вмешательства составляла 9,6 % (в группе клопидогрел + АСК) и 6,3 % (в группе плацебо + АСК). В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых, как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением гемоглобина > 5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел + АСК и плацебо + АСК) была сопоставимой в обеих группах лечения (1,3 % против 1,1 % в группе клопидогрел + АСК и группе плацебо + АСК, соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.
Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при лечении	Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при лечении

Старая редакция	Новая редакция
клопидогрел+ацетилсалициловая кислота и плацебо+ацетилсалициловая кислота, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.	клопидогрел + АСК и плацебо + АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.
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 COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0,6% в группе клопидогрел + АСК и 0,5 % в группе плацебо + АСК).
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). 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	В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел + АСК была выше, чем в группе плацебо + АСК (6,7 % против 4,3 %, соответственно). Большие кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3 % против 3,5 %), главным образом из желудочно-кишечного тракта (3,5 % против 1,8 %). В группе клопидогрел + АСК внутричерепных кровоизлияний было больше по

Старая редакция	Новая редакция
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 %).	сравнению с группой плацебо + АСК (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, 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	*Нарушения со стороны крови* В исследовании CAPRIE, тяжёлая нейтропения (< 0,45 10^9/л) наблюдалась у 4 пациентов (0,04 %), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02 %), принимавших АСК. У двух из 9599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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 ≤ $30 \cdot 10^9$/л.	Частота возникновения тяжёлой тромбоцитопении (< $80 \cdot 10^9$/л) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел и 0,1 % у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов ≤ $30 \cdot 10^9$/л.
В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.	В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.
Другие клинически значимые нежелательные реакции,	*Другие клинически значимые нежелательные реакции,*

Старая редакция	Новая редакция
наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE-A. 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. *Редко:* вертиго. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *Часто:* диспепсия, абдоминальные боли, диарея. *Нечасто:* тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка,	*наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE-A.* Частота нежелательных реакций, которые наблюдались во время проведения вышеуказанных клинических исследований представлена 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 %; неизвестная частота – определить частоту возникновения побочного действия по имеющимся данным не представляется возможным. *Нарушения со стороны нервной системы* *Нечасто:* головная боль, головокружение, парестезия. *Редко:* вертиго. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *Часто:* диспепсия, абдоминальные боли, диарея. *Нечасто:* тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва

Старая редакция	Новая редакция
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.	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, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и	***Постмаркетинговый опыт применения препарата*** *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *Неизвестная частота:* случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых

Старая редакция	Новая редакция
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.	кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечениий и забрюшинных кровоизлияний); агранулоцитоза, гранулоцитопении, апластической анемии/панцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), приобретенной гемофилии А.
Нарушения со стороны иммунной системы	*Нарушения со стороны иммунной системы*
Неизвестная частота: анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрёстная аллергия с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел) (см. раздел «Особые указания»).	*Неизвестная частота:* анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрёстные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел) (см. раздел «Особые указания»).
Нарушения психики	*Нарушения психики*
Неизвестная частота: спутанность	*Неизвестная частота:*

Старая редакция	Новая редакция
сознания, галлюцинации.	спутанность сознания, галлюцинации.
Нарушения со стороны нервной системы	*Нарушения со стороны нервной системы*
Неизвестная частота: нарушения вкусового восприятия.	*Неизвестная частота:* нарушения вкусового восприятия.
Нарушения со стороны сосудов	*Нарушения со стороны сосудов*
Неизвестная частота: васкулит, снижение артериального давления.	*Неизвестная частота:* васкулит, снижение артериального давления.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*
Неизвестная частота: бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.	*Неизвестная частота:* бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*
Неизвестная частота: колит (в том числе неспецифический язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит.	*Неизвестная частота:* колит (в том числе язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*
Неизвестная частота: гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.	*Неизвестная частота:* гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.
	Нарушения со стороны кожи и

Старая редакция	Новая редакция
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. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* *Неизвестная частота:* лихорадка. *Лабораторные и инструментальные*	*подкожных тканей* *Неизвестная частота:* макулезно-папулёзная эритематозная или эксфолиативная 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:* гломерулонефрит. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* *Неизвестная частота:* лихорадка. *Лабораторные и инструментальные данные*

Старая редакция	Новая редакция
данные *Неизвестная частота:* отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови. **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. ***Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов:*** применение блокаторов IIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный	*Неизвестная частота:* отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Варфарин:*** хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО (международного нормализированного отношения) 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. ***Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов:*** применение блокаторов IIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при

Старая редакция	Новая редакция
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 взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность, хотя в клинических	травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»). *АСК:* АСК не изменяет ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов эффекта клопидогрела, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом приём АСК по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приёмом клопидогрела. Между клопидогрелом и АСК возможно фармакодинамическое 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 АСК до одного года. ***Гепарин:*** по данным клинического

Старая редакция	Новая редакция
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 клопидогрела и гепарина требует осторожности. ***Тромболитики:*** безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепарина была изучена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота	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 совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепарина была изучена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически

Старая редакция	Новая редакция
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 сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).	значимых кровотечений была аналогична таковой, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК. ***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 сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»). *СИОЗС* Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с

Старая редакция	Новая редакция
	клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.
Другие лекарственные взаимодействия	***Другие лекарственные взаимодействия***
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) (см. раздел «Фармакокинетика, подраздел, Фармакогенетика», раздел «Особые указания»). Если ингибиторы протоновой помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протоновой помпы с наименьшим ингибированием	*С сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9* Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, использование лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, может привести к уменьшению образования активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. 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,

Старая редакция	Новая редакция
изофермента CYP2C19, такой как пантопразол.	ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола) (см. раздел «Фармакокинетика, подраздел, Фармакогенетика», раздел «Особые указания»). Если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол и лантопразол.
Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, 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,

Старая редакция	Новая редакция
- 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; - 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,	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 теофиллина не изменялись при их совместном 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 средств,

Старая редакция	Новая редакция
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 было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.	таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, 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 было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.
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	**Особые указания** При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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 АСК, НПВП, в том числе, ингибиторы ЦОГ-2, гепарин

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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 АСК, НПВП) у пациентов, принимающих

Старая редакция	Новая редакция
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 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,	клопидогрел, следует применять с осторожностью. Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приёме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) 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 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

Старая редакция	Новая редакция
сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.	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 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.	Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих высокий риск развития повторных ишемических осложнений, комбинация АСК и клопидогрела повышает частоту развития больших кровотечений. Поэтому такая комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от её применения.
Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ), сопровождающемся или не	Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ), сопровождающемся

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. У пациентов *с* низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарным синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, эти тесты могут быть использованы для помощи в выборе

Старая редакция	Новая редакция
	терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов, с низкой активностью CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Фармакогенетика», разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы»).
Пациентов следует опрашивать на предмет аллергии к тиенопиридинам (таким как тиклопидин, празугрел) в анамнезе, так как сообщалось о наличии перекрестной аллергии между тиенопиридинами и клопидогрелом.	У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел), 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

Старая редакция	Новая редакция
	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.
В период лечения необходимо контролировать функциональное состояние 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).
Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься 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 занятия другими потенциально опасными видами деятельности.	Препарат Плавикс® не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными

Старая редакция	Новая редакция
	видами деятельности.
Условия отпуска Отпускается по рецепту.	**Условия отпуска** Отпускается по рецепту.
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи, Франция.	**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	**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.	**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 М.Н. Маликова