МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-009024/10-130214
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Плавикс®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

производства Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 130214 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
~~*Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.*~~ ~~*Сохраните эту инструкцию, она может потребоваться вновь.*~~ ~~*Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*~~ ~~*Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*~~	

Старая редакция	Новая редакция
ИНСТРУКЦИЯ **по медицинскому применению препарата** **Плавикс®**	**ИНСТРУКЦИЯ** **по применению лекарственного препарата** **для медицинского применения** **Плавикс®**
Состав В 1 таблетке содержится: *действующее вещество*: клопидогрела гидросульфат в форме II – 391,5 мг (в пересчете на клопидогрел – 300,0 мг); *вспомогательные вещества*: ядро таблетки: маннитол, макрогол-6000, целлюлоза микрокристаллическая (с низким содержанием воды, 90 мкм), гипролоза низкозамещенная, касторовое масло гидрогенизированное; пленочная оболочка: опадрай® розовый*, воск карнаубский. * – опадрай® розовый содержит лактозы моногидрат, гипромеллозу, титана диоксид (Е 171), триацетин, краситель железа оксид красный (Е 172).	**Состав** В 1 таблетке содержится: *действующее вещество*: клопидогрела гидросульфат в форме II – 391,5 мг (в пересчете на клопидогрел – 300,0 мг); *вспомогательные вещества*: ядро таблетки: маннитол – 275,7 мг; макрогол-6000 – 136,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая (с низким содержанием воды, 90 мкм) – 124,0 мг; гипролоза низкозамещенная – 51,6 мг; касторовое масло гидрогенизированное – 13,2 мг; пленочная оболочка: опадрай® розовый* - 30,0 мг, воск карнаубский - следы. * – опадрай® розовый содержит лактозы моногидрат, гипромеллозу, титана диоксид (Е 171), триацетин, краситель железа оксид красный (Е 172).

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, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. - Беременность и период лактации (см. «Беременность и лактация»). - Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены). *Если у Вас одно из этих заболеваний или состояний перед приемом препарата проконсультируйтесь с врачом.*	**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, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция. - Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»). - Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

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 (риск усиления кровотечения см. «Особые указания»). - При заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных, см. Особые указания). - При одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (см. «Особые указания»).	**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 имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных). - 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,

Старая редакция	Новая редакция
	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 генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 (у пациентов, являющихся слабыми CYP2C19-метаболизаторами при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие; слабые метаболизаторы, получающие клопидогрел в рекомендованных дозах, при остром коронарным синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве, могут иметь более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты с нормальной функцией CYP2C19) см. «Фармакокинетика», «Фармакогенетика», «Способ	- 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). - При указаниях в анамнезе на

Старая редакция	Новая редакция
применения и дозы»). *Если у Вас одно из этих заболеваний или состояний перед приемом препарата проконсультируйтесь с врачом.*	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»).
Беременность и период лактации 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 беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие.	**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 отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется

Старая редакция	Новая редакция
	прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо.
Кормление грудью в случае лечения клопидогрелом следует прекратить, так как было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко.	***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.
Побочное действие ***Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований***	**Побочное действие** ***Данные, полученные в клинических исследованиях***

Старая редакция	Новая редакция
Безопасность клопидогрела была исследована более чем у 44000 больных, в том числе более чем у 1200 больных, получавших лечение в течение года или более. Переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сутки. Общая переносимость клопидогрела была подобна переносимости ацетилсалициловой кислоты, 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.	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	*Кровотечения и кровоизлияния* *Сравнение монотерапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой*
• В клиническом исследовании CAPRIE Общая частота всех кровотечений у больных, получавших или	В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов,

Старая редакция	Новая редакция
клопидогрел или ацетилсалициловую кислоту, составила 9,3%. Частота тяжёлых кровотечений при применении клопидогрела составляла 1,4%, а при применении ацетилсалициловой кислоты - 1,6%. У больных, получавших клопидогрел, и у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту, желудочно-кишечные кровотечения встречались соответственно в 2,0% и 2,7% случаев, а госпитализация потребовалась в 0,7% и 1,1% случаев. Частота других кровотечений была выше у больных, получавших клопидогрел, чем у пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту (7,3% против 6,5%, соответственно). Однако частота тяжёлых кровотечений в обеих группах была одинаковой (0,6% против 0,4%). Наиболее часто в обеих группах наблюдали	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 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 %,

Старая редакция	Новая редакция
пурпуру/кровоподтеки и носовые кровотечения. Реже встречались гематомы, гематурия и глазные кровоизлияния (в основном, конъюнктивные).	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 составила 0,4% у больных, получавших клопидогрел, и 0,5% - у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту.	Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты была сопоставимой (0,4 % или 0,5 %, соответственно).
• В клиническом исследовании CURE Наблюдалось увеличения частоты развития крупных и малых кровотечений в группе клопидогрел + ацетилсалициловая кислота по сравнению с группой плацебо + ацетилсалициловая кислота (частота случаев 3,7% против 2,7% для больших кровотечений и 5,1% против 2,4% для малых кровотечений).	*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 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

Старая редакция	Новая редакция
Главными локализациями больших кровотечений были желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения в месте пунктирования артерии. Применение комбинации клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой в сравнении применением комбинации плацебо с ацетилсалициловой кислотой не приводило к статистически достоверному повышению частоты опасных для жизни кровотечений (2,2% и 1,8%, соответственно) и летальных кровотечений (0,2% в обеих группах). Частота не опасных для жизни крупных кровотечений была достоверно выше в группе клопидогрел + ацетилсалициловая кислота по сравнению с группой плацебо + ацетилсалициловая кислота (1,6% против 1%), а частота внутричерепных кровоизлияний в обеих группах составляла 0,1%.	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 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

Старая редакция	Новая редакция
Частота крупных кровотечений при применении комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота зависела от дозы последней (<100 мг - 2,6 %; 100-200 мг - 3,5%, >200 мг - 4,9%), так же, как их частота при применении одной ацетилсалициловой кислоты (<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 крупных кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4,4% при приеме клопидогрела + ацетилсалициловая кислота против 5,3% при приеме одной ацетилсалициловой кислоты). У больных, остававшихся на антиагрегантной терапии в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих осложнений после вмешательства составляла 9,6% (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) и 6,3% (одна	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 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 дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6 % (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) и 6,3 % (плацебо+ацетилсалициловая кислота). В клиническом исследовании

Старая редакция	Новая редакция
ацетилсалициловая кислота). • В клиническом исследовании CLARITY Частота развития крупных кровотечений (определяемых как внутричерепное кровотечение или кровотечение, ассоциирующееся со снижением гемоглобина более чем на 5 г/дл) было подобным в группах клопидогрел + аспирин и плацебо + плюс аспирин (1,3% против 1,1%) и практически не зависела от исходных характеристик пациентов и вида фибринолитической терапии или гепаринотерапии. Частота летальных кровотечений (0,8% и 0,6% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно) и внутричерепных кровоизлияний (0,5% и 0,7% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота,	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. 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

Старая редакция	Новая редакция
соответственно) была низкой и достоверно не различалась в обеих группах лечения. • В клиническом исследовании COMMIT Общая частота нецеребральных крупных кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и достоверно не различалась в обеих группах (0,6% и 0,5% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно). В 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 кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3% в группе клопидогрел + ацетилсалициловая кислота; 3,5% в группе плацебо+ацетилсалициловая кислота), главным образом наблюдались	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 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 клопидогрел+ацетилсалициловая кислота внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой

Старая редакция	Новая редакция
желудочно-кишечные кровотечения (3,5% против 1,8%) В группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота внутричерепных кровоизлияний было больше (1,4% против 0,8%, соответственно) Отсутствовали статистически значимые различия между группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений и геморрагического инсульта (0,8% и 0,6:, соответственно) . *Гематологические нарушения* • В ~~клиническом~~ исследовании CAPRIE Тяжелая нейтропения (0,450 г/л) наблюдалась у 4 больных (0,04%), получавших клопидогрел, и у 2 больных (0,02%), получавших ацетилсалициловую кислоту. У двух из 9599 пациентов, получавших клопидогрел, число нейтрофилов было равно нулю, а ни у одного из 9586 пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту, такой степени снижения количества нейтрофилов не отмечалось. В ходе лечения	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, 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

Старая редакция	Новая редакция
клопидогрелом наблюдался один случай апластической анемии.	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 тяжелой тромбоцитопении (□80□109/л) составляла 0,2% в группе клопидогрела и 0,1% в группе ацетилсалициловой кислоты.	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.
• В ~~клинических~~ исследованиях CURE и CLARITY Число больных с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах было одинаковым.	В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.
Прочие клинически значимые побочные эффекты Побочные эффекты, наблюдавшиеся в клинических исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A	*Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE-A.*

Старая редакция	Новая редакция
с частотой □ 0,1%, а также все серьезные побочные эффекты представлены ниже, в соответствии со следующей классификацией побочных эффектов: очень частые (≥10%); частые (≥ 1% и < 10%); нечастые (≥0,1% и < 1%); редкие (≥0,01% и < 0,1%), очень редкие (< 0,01%).	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 - Нечастые: головная боль, головокружение ~~и~~ парестезия. - Редкие: вертиго.	*Нарушения со стороны нервной системы* *Нечасто:* головная боль, головокружение, парестезия. *Редко:* вертиго.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - Частые: диарея, абдоминальные боли, диспепсия. - Нечастые: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм.	*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 крови и	*Нарушения со стороны кожи и*

Старая редакция	Новая редакция
лимфатической системы - Нечастые: удлинение времени кровотечения, тромбоцитопения; лейкопения, нейтропения и эозинофилия. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* - Нечастые: сыпь и зуд.	*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.
Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в постмаркетинговом периоде *Со стороны крови и лимфатической системы* - ~~Очень редкие~~: случаи серьезных кровотечений, главным образом, в подкожно-жировую клетчатку, мышцы и суставы, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из органов дыхания, носовых кровотечений, гематурии, кровотечений из послеоперационной раны;	***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 кровотечений из послеоперационных ран; случаи

Старая редакция	Новая редакция
случаи кровотечений с летальным исходом (главным образом, внутричерепных, желудочно-кишечных и ретроперитонеальных).	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.
- ~~Очень редкие~~: агранулоцитоз, апластическая анемия/панцитопения, тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура.	
Нарушения со стороны иммунной системы	*Нарушения со стороны иммунной системы*
- ~~Очень редкие~~: анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь.	*Неизвестная частота:* анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрёстная аллергия с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел) (см. раздел «Особые указания»).
Нарушения психики	*Нарушения психики*
- ~~Очень редкие~~: спутанность сознания, галлюцинации.	*Неизвестная частота:* спутанность сознания, галлюцинации.
Нарушения со стороны нервной системы	*Нарушения со стороны нервной системы*
- ~~Очень редкие~~: изменения	*Неизвестная частота:* нарушения

Старая редакция	Новая редакция
вкусовых ощущений.	вкусового восприятия.
Нарушения со стороны сосудов	*Нарушения со стороны сосудов*
- ~~Очень редкие~~: васкулит, снижение артериального давления.	*Неизвестная частота:* васкулит, снижение артериального давления.
Нарушения со стороны органов дыхания	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*
- ~~Очень редкие~~: бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.	*Неизвестная частота:* бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*
- ~~Очень редкие~~: панкреатит, колит (в том числе язвенный или лимфоцитарный колит), 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*
- ~~Очень редкие~~: гепатит (неинфекционный), острая печёночная недостаточность.	*Неизвестная частота:* гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*
- ~~Очень редкие~~: макулопапулезная или эритематозная сыпь, крапивница, ангионевротический отек,	*Неизвестная частота:* макулёзно-папулёзная или эритематозная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек,

Старая редакция	Новая редакция
буллёзный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), экзема и плоский лишай.	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 - ~~Очень редкие:~~ артралгия, артрит, миалгия.	*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *Неизвестная частота:* артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей - ~~Очень редкие:~~ гломерулопатия.	*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *Неизвестная частота:* гломерулопатия (в том числе гломерулонефрит).
Общие нарушения - ~~Очень редкие~~: лихорадка.	*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* *Неизвестная частота:* лихорадка.
Изменения лабораторных показателей - ~~Очень редкие:~~ изменение «печёночных» проб, увеличение концентрации сывороточного креатинина.	*Лабораторные и инструментальные данные* *Неизвестная частота:* отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение

Старая редакция	Новая редакция
	концентрации креатинина в крови.
Взаимодействия с другими лекарственными препаратами ***Варфарин:*** одновременный прием вместе с клопидогрелом может увеличить интенсивность кровотечений, поэтому применение этой комбинации не рекомендуется.	**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 гликопротеина IIb/IIIa: назначение блокаторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. «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»).

Старая редакция	Новая редакция
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 исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года. ***Гепарин:*** по данным клинического	***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 исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года. ***Гепарин:*** по данным клинического

Старая редакция	Новая редакция
испытания, 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 клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.	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, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения	***Тромболитики:*** безопасность 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

Старая редакция	Новая редакция
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 желудочно-кишечный тракт. 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 числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом следует проводить с осторожностью (см. «Особые указания»). ***Другая комбинированная терапия*** Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита	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»). ***Другие лекарственные взаимодействия*** Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, использование лекарственных средств,

Старая редакция	Новая редакция
частично при помощи изофермента CYP2C19, использование препаратов ингибирующих эту систему может привести к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (например, омепразола) (см. «Фармакокинетика», «Фармакогенетика», «Особые указания»). Если ингибиторы протонового насоса должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протонового насоса с наименьшей активностью ингибирования изофермента CYP2C19, такой как пантопразол. *С ингибиторами протонового насоса* В клинических исследованиях было показано, что одновременный прием клопидогрела в стандартном режиме (300 мг нагрузочная доза/75 мг поддерживающая доза) и омепразола	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 ингибиторы протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол.

Старая редакция	Новая редакция
80 мг приводил к существенному уменьшению образования активного метаболита клопидогрела и его антиагрегантного действия, независимо от того, принимались ли эти препараты одновременно или с интервалом в 12 часов. Однако при использовании режима высоких доз клопидогрела (600 мг нагрузочная доза /150 мг поддерживающая доза) образование активного метаболита и агрегация тромбоцитов были такими же, как и при приеме одного клопидогрела при стандартном режиме дозирования. При одновременном применении клопидогрела (300 мг – нагрузочная доза, затем 75 мг/сутки – поддерживающая доза) и пантопразола 80 мг экспозиция активного метаболита клопидогрела снижалась на 20% (день 1) и на 14% (день 5) Среднее значение ингибирования агрегации тромбоцитов снижалось на 15% (через 24 часа) и на 11% (через 5 дней). Эти незначительные изменения свидетельствуют в пользу того, что	

Старая редакция	Новая редакция
клопидогрел можно принимать в сочетании с пантопразолом. В исследовании CURRENT было показано отсутствие взаимодействия между клопидогрелом и ингибиторами протонового насоса (в основном принимались омепразол и пантопразол) по главным показателям эффективности (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) и некоторым второстепенным показателям, включая тромбоз стента. *С варфарином* Хотя прием клопидогрела 75 мг/сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата CYP2C19) или МНО (международное нормализированное отношение) у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в связи с его независимым дополнительным эффектом на гемостаз. Однако в высоких концентрациях in vitro клопидогрел ингибировал активность CYP2C19.	

Старая редакция	Новая редакция
Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами 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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9 семейства цитохрома P450, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств (фенитоина, толбутамида и некоторых 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,	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 было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Старая редакция	Новая редакция
гормонозаместительная терапия и блокаторы гликопротеина IIb/IIIa: 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 кровотечения, в том числе и скрытого. В связи с риском развития кровотечения и ~~гематологических~~ нежелательных эффектов (см. «Побочные эффекты») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить АЧТВ, количество	**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 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

Старая редакция	Новая редакция
тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования. Клопидогрел, также как и другие антитромбоцитарные препараты, следует применять с осторожностью у больных с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, ~~из-за риска усиления кровотечения,~~ а также у больных получающих ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa из-за повышенного риска развития кровотечения. Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить интенсивность кровотечений (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), поэтому, за исключением особых редких клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в	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 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.

Старая редакция	Новая редакция
левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией) совместное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется. Если больному предстоит плановая хирургическая операция, и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 5-7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить.	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 пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять 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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 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. В период лечения необходимо контролировать функциональную	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 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

Старая редакция	Новая редакция
активность 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). Плавикс® не следует принимать больным с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы и синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы (смотри «Состав»). У пациентов, являющихся слабыми CYP2C19-метаболизаторами клопидогрел в рекомендуемых дозах, образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражен его эффект на функцию тромбоцитов. Пациенты с острым коронарным синдромом или подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству и являющиеся слабыми CYP2C19-метаболизаторами, получающие клопидогрел в рекомендованных	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. 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.

Старая редакция	Новая редакция
дозах, могут иметь более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты с нормальной функцией CYP2C19. Имеются тесты для генотипирования изофермента CYP2C19; эти тесты могут использоваться для помощи в определении терапевтической стратегии. Возможно обсуждение использования более высоких доз клопидогрела у пациентов с установленным генотипом слабого CYP2C19-метаболизатора (см. «Фармакогенетика», «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. 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).
Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами Плавикс® не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или работы с механизмами.	**Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности** Препарат Плавикс® не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или для занятий другими потенциально опасными видами деятельности.

Старая редакция	Новая редакция
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.	**Условия отпуска** Отпускают по рецепту. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение** Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи, Франция **Производитель** Санофи Винтроп Индустрия, Франция Sanofi Winthrop Industrie, France 1, rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, 33565, Carbon Blanc Cedex, France **Претензии потребителей направлять по адресу:** 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22 Телефон: (495) 721-14-00 Факс: (495) 721-14-11

Зам. Руководителя отдела регистрации Маликова М.Н.