МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-009024/10- 190615
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Плавикс®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

лекарственная форма, дозировка

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 190615 20___ г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **Побочное действие**<br>***Данные, полученные в клинических исследованиях***<br>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 | **Побочное действие**<br>***Данные, полученные в клинических исследованиях***<br>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 |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A. | принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A. |
| *Кровотечения и кровоизлияния* | *Кровотечения и кровоизлияния* |
| *Сравнение монотерапии клопидогрелом и АСК* | *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 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 АСК, 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). |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела, по сравнению с приемом АСК, была выше (7,3 % 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).<br>Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,4 % или 0,5 %, соответственно).<br>*Сравнение комбинированной терапии клопидогрел + АСК и плацебо + АСК*<br>В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, наблюдалось | Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела, по сравнению с приемом АСК, была выше (7,3 % 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).<br>Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,4 % или 0,5 %, соответственно).<br>*Сравнение комбинированной терапии клопидогрел + АСК и плацебо + АСК*<br>В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, наблюдалось |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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.<br>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).<br>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 терапии).<br>Частота развития больших | 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.<br>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).<br>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 терапии).<br>Частота развития больших |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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 %). | 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 (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, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6 % (в группе клопидогрел + АСК) и 6,3 % (в группе плацебо + АСК). | 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, частота этих 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 | В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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.<br>Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при лечении клопидогрел + АСК и плацебо + АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.<br>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).<br>В клиническом исследовании | 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.<br>Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при лечении клопидогрел + АСК и плацебо + АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.<br>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).<br>В клиническом исследовании |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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 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 %). | 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 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*<br>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.<br>У двух из 9599 пациентов, | *Нарушения со стороны крови*<br>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.<br>У двух из 9599 пациентов, |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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 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.<br>При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.<br>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 $\leq 30 \cdot 10^9$/л.<br>В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с | 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 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.<br>При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.<br>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 $\leq 30 \cdot 10^9$/л.<br>В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.<br>*Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE-A.*<br>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.<br>*Нарушения со стороны нервной системы*<br>*Нечасто:* головная боль, головокружение, парестезия.<br>*Редко:* вертиго.<br>*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*<br>*Часто:* диспепсия, абдоминальные | тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.<br>*Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE-A.*<br>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 %; частота неизвестна – определить частоту возникновения нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным.<br>*Нарушения со стороны нервной системы*<br>*Нечасто:* головная боль, головокружение, парестезия.<br>*Редко:* вертиго.<br>*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*<br>*Часто:* диспепсия, абдоминальные |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| боли, диарея.<br>*Нечасто:* тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.<br>*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*<br>*Нечасто:* сыпь, зуд.<br>*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*<br>*Нечасто:* увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови; лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия.<br>***Постмаркетинговый опыт применения препарата***<br>*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*<br>*Неизвестная частота:* случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей | боли, диарея.<br>*Нечасто:* тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.<br>*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*<br>*Нечасто:* сыпь, зуд.<br>*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*<br>*Нечасто:* увеличение времени кровотечения, снижение количества тромбоцитов в периферической крови; лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия.<br>***Постмаркетинговый опыт применения препарата***<br>*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*<br>*Частота неизвестна:* случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечений из дыхательных путей |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых 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. | (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечений 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; перекрёстные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, прасугрел) (см. раздел «Особые указания»). | *Частота неизвестна:* анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрёстные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел) (см. раздел «Особые указания»). |
| *Нарушения психики* | *Нарушения психики* |
| *Неизвестная частота:* | *Частота неизвестна:* спутанность |

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

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *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. | папулёзная эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллёзный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай. |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*<br>*Неизвестная частота:* артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия. | *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*<br>*Частота неизвестна:* артралгия (боль в суставах), артрит, миалгия. |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*<br>*Неизвестная частота:* гломерулонефрит. | *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*<br>*Частота неизвестна:* гломерулонефрит. |
| | *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*<br>*Частота неизвестна*: гинекомастия. |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения:*<br>*Неизвестная частота:* лихорадка. | *Общие расстройства и нарушения в месте введения* |
| *Лабораторные и инструментальные* | |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *данные*<br>*Неизвестная частота:* отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови. | *Частота неизвестна:* лихорадка.<br>*Лабораторные и инструментальные данные*<br>*Частота неизвестна:* отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови. |

Зам. руководителя отдела регистрации М.Н Маликова