

# РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ:

ПЛАТОГРІЛ®,  
таблетки, вкриті оболонкою, по 75 мг

Clopidogrel

## VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

### VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання.

#### *Атеротромбоз (вторинна профілактика).*

*Атеротромбоз* – це тромбоутворення на поверхні пошкодженої атеросклеротичної бляшки, є основним патогенетичним механізмом її росту і причиною розвитку ускладнень атеросклерозу. Різні прояви атеротромбозу є причиною 28% смертей в усьому світі, забираючи, за оцінками ВООЗ, 17,9 мільйона життів на рік, 80% з яких – інсульти або гострі коронарні синдроми, що становить приблизно 31% від загальної смертності в світі.

*Інфаркт міокарда (ІМ)* – це ішемічний некроз серцевого м'яза, що розвивається в результаті гострої недостатності коронарного кровообігу. Ця патологія залишається основною проблемою невідкладної кардіології у світі. Тільки в США за рік госпіталізується близько 1 млн пацієнтів з цим діагнозом. Незважаючи на всі успіхи в лікуванні гострої коронарної патології, майже в третині випадків ІМ закінчується летально. Щорічно в Україні діагностують близько 50 тисяч випадків ІМ, при цьому приблизно 30% пацієнтів помирають (у Європі та США цей показник становить біля 5%).

*Ішемічний інсульт* був та продовжує залишатися однією з найбільш актуальних у клінічній неврології, оскільки характеризується значною поширеністю захворювання, високими показниками первинної інвалідності та смертності. Щорічно в світі близько 15 млн (в США > 750 тис., в Росії – 450 тис., в Україні – 105–110 тис.) осіб переносять первинний або повторний інсульт. У нашій країні, згідно з останніми даними Центру медичної статистики МОЗ України, близько 35,5% всіх мозкових інсультів виникає в осіб працездатного віку.

*Захворювання периферичних артерій (ЗПА)* – запальне захворювання судин верхніх та нижніх кінцівок, при якому порушується нормальний кровотік та, як наслідок, порушується їх кровопостачання. Найчастіше страждають нижні кінцівки. ЗПА є провідною причиною інвалідизації серед людей віком від 60 років і пацієнтів із цукровим діабетом. Поширеність ЗПА є вищою серед чоловіків. Згідно з даними Європейської статистики, ЗПА становлять приблизно 16% всіх судинних захворювань. У США поширеність ЗПА становить близько 12%. Ця патологія призводить до ампутації нижніх кінцівок, після яких госпітальна летальність настає у 16–37% пацієнтів.

*Гострий коронарний синдром (ГКС)* – це будь-яка група клінічних ознак або симптомів, які дозволяють підозрювати гострий інфаркт міокарда (ГІМ) або нестабільну стенокардію (НС). Щорічно 2–2,5 млн осіб у всьому світі потрапляють до відділень невідкладної кардіології з НС або ГІМ *без підйому сегмента ST*. Приблизно в половині випадків НС передують ГІМ. Щорічна захворюваність на ГКС в індустріально розвинених країнах світу становить 6 на 10 000 населення. Більше 60% пацієнтів із ГКС належать до старшої вікової групи (понад 65 років), серед яких переважають чоловіки. За даними реєстру GRACE, серед усіх хворих на ГКС кількість випадків ГІМ *з підйомом сегмента ST* становить 32%, ГІМ *без підйому сегмента ST* – 29%, а випадків НС – 32%. В Україні щорічно реєструють приблизно 50 тисяч випадків ГІМ (здебільшого це ГІМ із підйомом сегмента ST (32%) та близько 60% – ГІМ без підйому сегмента ST).

***Атеротромботичні та тромбоемболічні події при фібриляції передсердь (вторинна профілактика).***

Фібриляція передсердь (ФП) – найбільш поширений вид надшлуночкових тахіаритмій, що характеризується наявністю некоординованих електричних вогнищ збудження і скорочення міокарда передсердь. ФП достатньо часто захворювання, хоча більшість людей не знають про його існування. Серед усіх порушень серцевого ритму (серцевих аритмій) ФП посідають перше місце за поширеністю.

Вважають, що на ФП страждає близько 1% населення Землі. Зокрема, на сьогодні від цієї аритмії страждають понад 6 мільйонів європейців, і очікується, що за наступні 50 років захворюваність на ФП стане принаймні удвічі вищою (враховуючи процес старіння населення). Число хворих на ФП в США оцінюють більш ніж у 2,2 мільйона осіб. Поширеність ФП зростає з віком, збільшуючись від <0,5% серед осіб віком 40–50 років до 5–15% серед осіб віком 80 років. Захворювання частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок. В Україні поширеність ФП серед міського населення становить 1,2%. Стандартизований показник поширеності ФП в міській популяції України – 0,9% (серед чоловіків – 0,9%, серед жінок – 1,0%). ФП у 5 разів збільшує ризик розвитку інсульту, і кожен п'ятий випадок інсульту обумовлений цією аритмією.

#### **VI.2.2 Резюме результатів лікування.**

Ефективність клопідогрелю, діючої речовини лікарського засобу **Платогріл®**, **таблетки, вкриті оболонкою, по 75 мг** (ЛЗ Платогріл®) для вторинної профілактики атеротромбозу була продемонстрована у рандомізованому, сліпому дослідженні *CAPRIE* (1996), в яке було включено понад 19 тис. хворих на атеротромбоз. Пацієнти отримували терапію клопідогрелем (по 75 мг/доба) або ацетилсаліциловою кислотою (АСК, 325 мг/доба). Спостереження за пацієнтами тривало від 1 до 3 років. Результати клінічного дослідження (КД) показали, що терапія клопідогрелем достовірно (на 8,7%), порівняно з АСК, знижувала частоту розвитку нових ішемічних подій (ІМ, ішемічний інсульт, смерть).

В іншому плацебо-контрольованому КД (2001), до якого було залучено понад 12 тис. пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або ІМ без патологічного зубця Q), протягом року вивчалась ефективність клопідогрелю (як монотерапія (75 мг/доба) чи у комбінації із АСК (75-325 мг/доба). Результати КД продемонстрували, що терапія клопідогрелем знижувала частоту випадків серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту. Цей показник у групі клопідогрелю становив 9,3% (проти 11,4% – у групі плацебо).

Ще в одному плацебо-контрольованому, подвійному сліпому КД *CLARITY-TIMI* (2005), оцінювали безпеку та ефективність клопідогрелю у 3 491 пацієнта (віком від 18 до 75 років) з ІМ з підйомом сегмента ST. Пацієнти одержували клопідогрель (75 мг/доба) або плацебо (обидві групи – у комбінації з АСК, фібринолітичним препаратом та у разі необхідності – з гепарином). Подальше спостереження за пацієнтами тривало 30 днів. Результати КД показали, що серцево-судинна смерть, повторний ІМ або інсульт виникали у 15% пацієнтів із групи клопідогрелю (порівняно із 21,7% із групи плацебо).

У багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому КД *ACTIVE-A* (2009), в яке було включено 7554 пацієнтів із фібриляцією передсердь, вивчали ефективність клопідогрелю (75 мг на добу) у комбінації з АСК щодо профілактики розвитку ускладнень (інсульт, ІМ, системна емболія без ураження структур ЦНС, смерть). Результати КД продемонстрували, що кількість пацієнтів, у яких виникли ускладнення, становила 832 – у групі «клопідогрель+АСК» та 924 – у групі «плацебо + АСК». Насамперед відмічалось суттєве зниження частоти розвитку інсультів.

**VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування.**

Немає даних щодо ефективності лікування клопідогрелем вагітних жінок, жінок які годують грудьми, пацієнтів із порушенням функції печінки чи нирок, пацієнтів із гострим ішемічним інсультом (протягом перших 7 днів) та пацієнтів дитячого віку (до 18 років).

**VI.2.4 Резюме проблем безпеки.****ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
<b>Сильні кровотечі (включно з внутрішньочерепним крововиливом).</b>	Відомо, що прийом клопідогрелю за певних умов (травми, хірургічне втручання, одночасне застосування препаратів, що впливають на систему згортання крові, захворювання крові тощо) може супроводжуватися виникненням сильних кровотеч різної локалізації (шлунково-кишковий тракт, ЦНС, респіраторний тракт, шкіра, сечовидільна-система, суглоби, органи зору тощо). Симптоми, що супроводжують сильні кровотечі можуть бути різними (видимі ознаки кровотечі (кровохаркання, кров у випорожненнях, сечі, кровотеча із операційної рани, крововилив в очне яблуко, крововилив під шкіру, крововилив у суглоб, тощо), серцебиття, різке зниження артеріального тиску, втрата свідомості, біль).	Слід дотримуватися рекомендацій щодо застосування ЛЗ Платогріл®. Протипоказано застосовувати клопідогрель у разі гострої кровотечі. У разі підозри на кровотечу на фоні терапії клопідогрелем слід негайно звернутися за консультацією до лікаря, який призначить відповідні лабораторні тести та необхідне лікування. У разі необхідності проводити лікування у стоматолога, хірургічного втручання чи супутнього прийому інших препаратів слід попередити про терапію клопідогрелем. Рішення про припинення / продовження / поновлення лікування клопідогрелем приймає лікар.

**ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

Відсутні.

**ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

Відсутня.

**VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки.**

ЛЗ Платогріл® має інструкцію для його медичного застосування (ІМЗ), що містить інформацію про застосування ЛЗ, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

ЛЗ Платогріл® не має додаткових заходів із мінімізації ризиків.

#### VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді).

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ Платогріл® у післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ Платогріл® за власною ініціативою.

#### VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками.

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
1.0	07/07/2020	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Сильні кровотечі.</li> <li>Тромботична тромбоцитопенічна пурпура.</li> <li>Набута гемофілія А.</li> <li>Пережресна гіперчутливість між тієнопіридинами.</li> <li>Зменшення антитромбоцитарного ефекту клопідогрелю у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19.</li> <li>Зниження фармакологічної активності клопідогрелю у присутності інгібіторів CYP2C19.</li> </ol> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Відсутня інформація.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Безпека застосування у вагітних жінок.</li> <li>Безпека застосування у жінок, які годують грудьми.</li> <li>Безпека застосування у пацієнтів із порушенням функції печінки.</li> <li>Безпека застосування у пацієнтів із порушенням функції нирок.</li> <li>Безпека застосування у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом (протягом перших 7 днів).</li> <li>Безпека застосування у пацієнтів дитячого віку (до 18 років).</li> </ol>	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Платогріл® був сформований заявником у рамках процедури перереєстрації на підставі чинної на момент генерації ПУР інформації з безпеки застосування клопідогрелю, діючої речовини препарату.
1.1	15/09/2020	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Сильні кровотечі.</li> <li>Тромботична тромбоцитопенічна пурпура.</li> </ol>	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації

		<p>3. Набута гемофілія А.</p> <p>4. Перехресна гіперчутливість між тієнопіридинами.</p> <p>5. Зменшення антитромбоцитарного ефекту клопідогрелю у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19.</p> <p>6. Зниження фармакологічної активності клопідогрелю у присутності інгібіторів CYP2C19.</p> <p>7. Повторні оклюзійні явища у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію, посилену ритонавіром або кобіцистом.</p> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Відсутня інформація.</b></p> <p>1. Безпека застосування у вагітних жінок.</p> <p>2. Безпека застосування у жінок, які годують грудьми.</p> <p>3. Безпека застосування у пацієнтів із порушенням функції печінки.</p> <p>4. Безпека застосування у пацієнтів із порушенням функції нирок.</p> <p>5. Безпека застосування у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом (протягом перших 7 днів).</p> <p>6. Безпека застосування у пацієнтів дитячого віку (до 18 років).</p>	<p>для ЛЗ Платогріл® був змінений.</p> <p>Версія ПУР була оновлена у рамках процедури перереєстрації у зв'язку із рекомендацією експертів доповнити проєкт оновленої ІМЗ та ПУР новою інформацією з безпеки застосування клопідогрелю*.</p> <p>Примітка. *Нова інформація була оприлюднена на сайті ДЕЦ МОЗ Україна 18.06.2019.</p> <p>(<a href="https://www.dec.gov.ua/materials/shhodo-vnesennya-zmin-do-instrukcii-dlya-medichnogo-zastosuvannya-likarskih-zasobiv-shho-mistyvat-clopidogrel/">https://www.dec.gov.ua/materials/shhodo-vnesennya-zmin-do-instrukcii-dlya-medichnogo-zastosuvannya-likarskih-zasobiv-shho-mistyvat-clopidogrel/</a>).</p> <p><i>(Внесені зміни виділені сірим кольором).</i></p> <p>Зміни до ПУР були внесені у відповідні розділи та додатки.</p> <p>Рішення про державну перереєстрацію ЛЗ Платогріл® затверджене наказом МОЗ України від 02.12.2020 № 2779.</p>
1.2	02/12/2020	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b></p> <p>1. Сильні кровотечі.</p> <p>2. Тромботична тромбоцитопенічна пурпура.</p> <p>3. Набута гемофілія А.</p> <p>4. Перехресна гіперчутливість між тієнопіридинами.</p> <p>5. Зменшення антитромбоцитарного ефекту клопідогрелю у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19.</p> <p>6. Зниження фармакологічної активності клопідогрелю у присутності інгібіторів CYP2C19.</p> <p>7. Повторні оклюзійні явища у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували антиретровірусну</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Платогріл® не змінювався.</p> <p>Версія ПУР була оновлена у зв'язку із закінченням процедури перереєстрації та, відповідно, набуттям чинності проєкту оновленої ІМЗ ЛЗ Платогріл® (наказ МОЗ України №2779 від 02.12.2020).</p> <p>Зміни до ПУР були внесені у відповідні розділи та</p>

		<p>терапію, посилену ритонавіром або кобіцистом.</p> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Відсутня інформація.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Безпека застосування у вагітних жінок.</li> <li>2. Безпека застосування у жінок, які годують грудьми.</li> <li>3. Безпека застосування у пацієнтів із порушенням функції печінки.</li> <li>4. Безпека застосування у пацієнтів із порушенням функції нирок.</li> <li>5. Безпека застосування у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом (протягом перших 7 днів).</li> <li>6. Безпека застосування у пацієнтів дитячого віку (до 18 років).</li> </ol>	додатки.
<b>2.0</b>	12/11/2022	<p><b>Важливі ідентифіковані ризик.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Сильні кровотечі (включно з внутрішньочерепним крововиливом).</li> </ol> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Відсутня інформація.</b> Відсутня.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Платогріл® був змінений на підставі оприлюднення референтної інформації про важливі ризики перорального застосування клопідогрелю та заходи щодо управління ними.</p> <p><i>(Внесені зміни виділені сірим кольором).</i></p> <p>Зміни до ПУР були внесені у відповідні розділи та додатки.</p>
<b>2.1</b>	05/05/2022	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Сильні кровотечі (включно з внутрішньочерепним крововиливом).</li> </ol> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Відсутня інформація.</b> Відсутня.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Платогріл® не змінювався.</p> <p>Версія ПУР була оновлена у зв'язку із закінченням процедури зміни заявника* ЛЗ Платогріл®.</p> <p>Примітка. *3 05.05.2022 заявником</p>

			ЛЗ Платогріл® є ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна (наказ МОЗ України № 753 від 05.05.2022).  Зміни до ПУР були внесені у відповідні розділи та додатки.
2.2	07/03/2023	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b> 1. Сильні кровотечі (включаючи внутрішньочерепний крововилив).</p> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Відсутня інформація.</b> Відсутня.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Платогріл® не змінювався.</p> <p>Версія ПУР була оновлена у рамках процедури внесення змін з безпеки* до реєстраційних матеріалів (ІМЗ/ПУР) ЛЗ Платогріл®.</p> <p>Примітка. *Джерела інформації з безпеки застосування клопідогрелю:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— ІМЗ референтного (оригінального) ЛЗ Плавікс®, таблетки, вкриті оболонкою, по 75 мг;</li> <li>— SPC референтного (оригінального) лікарського засобу Plavix 75 mg film-coated tablets;</li> <li>— рішення FDA від 16.09.2021 щодо необхідності заявникам оновити інформацію з безпеки застосування клопідогрелю (<a href="https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?DrugNameID=432&amp;event=searchdetail.page&amp;utm_medium=&amp;utm_source">https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?DrugNameID=432&amp;event=searchdetail.page&amp;utm_medium=&amp;utm_source</a>).</li> </ul> <p>Зміни до ПУР були внесені у відповідні розділи та додатки.</p>
2.3	15/05/2023	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b> 1. Сильні кровотечі (включаючи внутрішньочерепний крововилив).</p> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Відсутня інформація.</b> Відсутня.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Платогріл® не змінювався.</p> <p>Оновлення версії ПУР зроблено у рамках процедури внесення змін з безпеки до реєстраційних матеріалів (ІМЗ/ПУР) ЛЗ Платогріл® у зв'язку із необхідністю доопрацювання ІМЗ препарату.</p>

			<p>Зміни до ПУР були внесені у відповідні розділи та додатки.</p> <p>Зміни до реєстраційних матеріалів (ІМЗ/ПУР) ЛЗ <b>Платогріл®</b> затверджені наказом МОЗ України № 1593 від 07.09.2023.</p>
--	--	--	--