

VI. 2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI. 2.1 Огляд епідеміології захворювання

Комбінований препарат **Аспігрель, капсули**, до складу якого входять клопідогрель та ацетилсаліцилова кислота, використовується для профілактики атеротромботичних ускладнень у пацієнтів із *гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST* (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ), а також у осіб із *гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST*.

Дані міжнародних реєстрів, в яких приймали участь і центри з України, свідчать, що *гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST* спостерігають частіше, ніж з підйомом сегмента ST, а щорічна кількість випадків захворювання становить приблизно 3 випадки на 1000 мешканців. Госпітальна летальність пацієнтів з *гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST* вища, ніж у пацієнтів без підйому сегмента ST (7 проти 3-5% відповідно), однак через 6 місяців вірогідність смерті від серцево- судинних причин вирівнюються в обох категоріях хворих і становить відповідно 12 і 13% відповідно. При тривалому спостереженні виявилось, що через 4 роки смертність у пацієнтів з *гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST* була удвічі вищою, ніж у пацієнтів з *гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST*. Таку різницю пояснюють особливостями хворих з *гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST* оскільки вони, як правило, більш старшого віку, мають супутні захворювання, такі як діабет та ниркова недостатність.

В Україні немає статистики хворих на *гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST*, проте дані деяких кардіологічних реєстрів свідчать про однакову кількість хворих на *гострий інфаркт міокарда з підйомом та без підйому сегмента ST*, нестабільною стенокардією в лікарнях нашої країни відповідно до закордонних. Проте, зважаючи на частину хворих в Україні, які госпіталізуються у терапевтичні відділення стаціонарів, слід очікувати більшу кількість хворих на *гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST*. Так, за даними реєстру GRACE серед всіх хворих на *гострий коронарний синдром* кількість хворих на *гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST* становить 32%, кількість хворих на *гострий інфаркт міокарда без підйому сегмента ST* – 29%, хворих на *нестабільну стенокардію* – 32% (Goldberg RJ et al. Am J Cardiol 2004;93:288-93). Зважаючи на те, що в Україні останні роки щорічно реєстрували біля 50 тисяч гострого інфаркту міокарда, – в переважній більшості це *гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST* (32%) та біля 60% без підйому сегмента ST (внаслідок відсутності широкого застосування діагностичних тропонінових тестів).

VI. 2.2 Резюме результатів лікування

Терапевтична ефективність комбінованого препарату **Аспігрель, капсули** в якості засобу профілактики атеротромботичних ускладнень у пацієнтів із *гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST* (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ), а також у осіб із *гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST* обумовлена фармакологічними властивостями діючих речовин, що входять до його складу – клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою.

Ацетилсаліцилова кислота пригнічує продукцію тромбоксанів, які відіграють значну роль в активації тромбоцитів. Клопідогрель пригнічує аденозинові рецептори тромбоцитів. Таким

чином, їх механізми впливу на тромбоцити доповнюють один одного і зменшують формування згустка, діючи разом краще та швидше, ніж кожен окремо. Крім того, поєднане призначення ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю сприяє застосуванню менших доз препаратів, що покращує профіль безпеки використовуваної комбінації. Більше того, резистентність до дії кожного з препаратів добре відома, в той час як резистентність одночасно до дії двох речовин зустрічається рідко.

Проведено декілька досліджень, в яких використовувалася комбінація ацетилсаліцилової кислоти і клопідогрелю. Було показано, що найбільш адекватне застосування комбінації ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю – це лікування гострого коронарного синдрому і профілактика коронарних подій після встановлення стента. Для пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, яким не встановлювалися стенти, згідно з сучасними даними показано короткотривале застосування комбінованої терапії (приблизно 1–2 тижні). Для пацієнтів з нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без підйому сегмента ST існують чіткі докази ефективності довготривалої терапії.

На переваги комбінації ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю перед монотерапією ацетилсаліциловою кислотою вказує ряд досліджень – CURE (2001), CREDO (2002), CHARISMA (2006), CLARITY-TIMI 28 (2005), COMMIT/CCS-2 (2005). Зокрема, результати дослідження CURE, в якому були проаналізовані дані 12562 пацієнтів, продемонстрували, що лікування комбінацією ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю протягом 9-ти місяців знижує частоту виникнення серцево-судинної смертності, інфаркту міокарда та інсульту на 12-му місяці до 9,3% порівняно з 11,4% у пацієнтів, що отримували лише ацетилсаліцилову кислоту.

VI. 2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

На підставі наявних на сьогоднішній день даних можна стверджувати про відсутність прогалин у відомостях про ефективність комбінованого препарату **Аспігрель, капсули** в якості засобу профілактики атеротромботичних ускладнень у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ), а також у осіб із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST.

VI. 2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Кровотечі	Оскільки препарат Аспігрель, капсули – це комбінований препарат, що в якості діючих речовин містить клопідогрель та ацетилсаліцилової кислоти (речовини із антитромбоцитарною активністю), при його застосуванні можуть виникати / посилюватися кровотечі різної інтенсивності та локалізації.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування комбінованого препарату Аспігрель, капсули , включаючи заборону призначення терапії препаратом пацієнтам із гострими

		<p>кровотечами та геморагічним діатезом*.</p> <p><i>Примітка.</i> *Інформація щодо заборони застосування комбінованого препарату Аспігель, капсули у пацієнтів із гострими кровотечами та геморагічним діатезом, міститься в його інструкції для медичного застосування (розділ «Протипоказання»).</p> <p>Також у випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із кровотечею, застосування препарату слід негайно припинити та звернутися за консультацією / медичною допомогою до лікаря.</p>
<p>Виразки шлунково-кишкового тракту</p>	<p>Оскільки комбінований препарат Аспігель, капсули - це препарат, що в якості однієї із діючих речовин містить ацетилсаліцилову кислоту (належить до групи нестероїдних протизапальних засобів), при його застосуванні може спостерігатися так звана ульцерогенна дія, що характерна всім представникам нестероїдних протизапальних засобів, яка спричиняє виникнення або загострення виразок різних відділів шлунково-кишкового тракту.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату Аспігель, капсули, включаючи заборону призначення терапії препаратом пацієнтам із гострими пептичними виразками*.</p> <p><i>Примітка.</i> *Інформація щодо заборони застосування комбінованого препарату Аспігель, капсули у пацієнтів із гострими пептичними виразками, міститься в його інструкції для медичного застосування (розділ «Протипоказання»).</p> <p>Також у випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із виразками шлунково-кишкового тракту, застосування препарату слід негайно припинити та звернутися за консультацією / медичною допомогою до лікаря.</p>

<p>Реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазм / напади бронхіальної астми або інші реакції.</p>	<p>Оскільки комбінований препарат Аспігель, капсули - це препарат, що в якості діючих речовин містить клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту (належить до групи нестероїдних протизапальних засобів), а також ряд допоміжних речовин, при його застосуванні можуть виникати реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазм / напади бронхіальної астми або інші реакції.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату Аспігель, капсули, включаючи заборону призначення терапії препаратом пацієнтам із підвищеною чутливістю до діючих або допоміжних речовин, а також до нестероїдних протизапальних засобів *.</p> <p><i>Примітка.</i> *Інформація щодо заборони застосування комбінованого препарату Аспігель, капсули у пацієнтів із підвищеною чутливістю до діючих або допоміжних речовин, а також до нестероїдних протизапальних засобів, міститься в його інструкції для медичного застосування (розділ «Протипоказання»).</p> <p>Також у випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із реакціями гіперчутливості, слід негайно припинити застосування препарату та звернутися за консультацією / медичною допомогою до лікаря.</p>
<p>Серйозні побічні реакції з боку шкіри</p>	<p>Оскільки комбінований препарат Аспігель, капсули - це препарат, що в якості діючих речовин містить клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту, а також ряд допоміжних речовин, при його застосуванні можуть виникати серйозні побічні реакції з боку шкіри, включаючи включаючи токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформну еритему, гострий генералізований екзантематозний пустульоз та</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату Аспігель, капсули, включаючи заборону призначення терапії препаратом пацієнтам із підвищеною чутливістю до діючих або допоміжних речовин, а також до нестероїдних протизапальних засобів *.</p>

	<p>медикаментозне висипання з еозинофілією та системною симптоматикою (DRESS-синдром).</p>	<p><i>Примітка.</i> *Інформація щодо заборони застосування комбінованого препарату Аспігель, капсули у пацієнтів із підвищеною чутливістю до діючих або допоміжних речовин, а також до НПЗЗ, міститься в його інструкції для медичного застосування (розділ «Протипоказання»).</p> <p>Також у випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із серйозними побічними реакціями з боку шкіри (поява пухирів, тощо), слід негайно припинити застосування препарату та звернутися за консультацією / медичною допомогою до лікаря.</p>
<p>Тяжкі порушення функції печінки</p>	<p>За даними літературних джерел щодо профілю безпеки клопідогрелю, однієї із діючих речовин препарату Аспігель, капсули, відомо, що його застосування може супроводжуватись виникненням тяжких порушень функції печінки у вигляді гострої печінкової недостатності, гепатиту, гепатоцелюлярного ураження печінки, тощо.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату Аспігель, капсули, включаючи заборону призначення терапії препаратом пацієнтам із печінковою недостатністю тяжкого ступеня*.</p> <p><i>Примітка.</i> *Інформація щодо заборони застосування комбінованого препарату Аспігель, капсули у пацієнтів із печінковою недостатністю тяжкого ступеня, міститься в його інструкції для медичного застосування (розділ «Протипоказання»).</p> <p>Також у випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із погіршенням функції печінки, слід припинити застосування препарату та звернутися за консультацією / медичною допомогою до лікаря.</p>

<p>Порушення функції нирок</p>	<p>За даними літературних джерел щодо профілю безпеки ацетилсаліцилової кислоти, однієї із діючих речовин препарату Аспігель, капсули, відомо, що її застосування може супроводжуватись виникненням порушень функції нирок у вигляді ниркової недостатності, нефротичного синдрому, тощо.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату Аспігель, капсули, включаючи заборону призначення терапії препаратом пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня*.</p> <p><i>Примітка.</i> *Інформація щодо заборони застосування комбінованого препарату Аспігель, капсули у пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня, міститься в його інструкції для медичного застосування (розділ «Протипоказання»).</p> <p>Також у випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із погіршенням функції нирок, слід припинити застосування препарату та звернутися за консультацією / медичною допомогою до лікаря.</p>
<p>Порушення з боку крові, включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та набуту гемофілію.</p>	<p>За даними літературних джерел щодо профілю безпеки клопідогрелю, однієї із діючих речовин препарату Аспігель, капсули, відомо, що його застосування може супроводжуватись розвитком порушень з боку крові, включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та набуту гемофілію.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату Аспігель, капсули, включаючи необхідність моніторингу клінічного аналізу крові та/або інших відповідних показників.</p> <p>Також у випадку появи будь-яких клінічних симптомів порушень з боку крові у вигляді кровотеч, застосування препарату необхідно припинити та звернутися за консультацією до лікаря.</p>

Гіперурикемія	За даними літературних джерел щодо профілю безпеки ацетилсаліцилової кислоти, однієї із діючих речовин препарату Аспігель, капсули , відомо, що її застосування може супроводжуватись зниженням виведення сечової кислоти та, відповідно, гіперурикемією.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату Аспігель, капсули , включаючи необхідність дотримуватись обережності при застосуванні препарату пацієнтами із подагрою Також у випадку появи будь-яких клінічних симптомів нападу подагри, застосування препарату необхідно припинити та звернутися за консультацією до лікаря.
Застосування у гострий період ішемічного інсульту (перші 7 днів).	Встановлено, що застосування клопідогрелю, однієї із діючих речовин препарату Аспігель, капсули , у хворих, що нещодавно перенесли транзиторну ішемічну атаку або інсульт і мають високий ризик розвитку повторних ішемічних подій, посилює виражену кровотечу.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату Аспігель, капсули , включаючи необхідність дотримуватись обережності у разі терапії препаратом осіб, які нещодавно перенесли транзиторну ішемічну атаку або інсульт.
Еозинофільна пневмонія	За даними літературних джерел щодо профілю безпеки клопідогрелю, однієї із діючих речовин препарату Аспігель, капсули , відомо, що його застосування може супроводжуватись виникненням еозинофільної пневмонії.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату Аспігель, капсули , включаючи необхідність дотримуватись обережності у разі обтяженого алергологічного анамнезу.
Низька ефективність антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із зниженою функцією ферменту CYP2C19	За опублікованими даними системна дія активного метаболіту клопідогрелю, однієї із діючих речовин препарату Аспігель, капсули , у пацієнтів з генетично зниженою функцією CYP2C19 є	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату Аспігель, капсули , включаючи

	<p>занизькою, реакція на антитромбоцитарну терапію у них мало виражена і загалом число серцево-судинних подій, що виникають після інфаркту міокарда, у них вища, ніж у пацієнтів з нормальною функцією CYP2C19.</p>	<p>моніторинг ефективності антитромбоцитарної терапії.</p> <p>Також, лікарю, у випадку виявлення недостатньої ефективності антитромбоцитарної терапії із застосуванням комбінації клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти, слід направити пацієнта на обстеження щодо встановлення наявності поліморфізму ферменту CYP2C19.</p>
--	---	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<p>Синдром Рейє</p>	<p>Синдром Рейє належить до гострих, загрозливих для життя і швидко прогресуючих станів, що виникають у дітей до 18 років на тлі застосування препаратів, що містять ацетилсаліцилову кислоту, одну із діючих речовин комбінованого препарату Аспігель, капсули. Рівень смертності при синдромі Рейє варіює між 20 та 40%. У випадку одужання може спостерігатися ряд ускладнень з боку нервової системи (порушення концентрації уваги і пам'яті, втрата зору або слуху, порушення рухової активності, утруднення при ковтанні, тощо), що стає причиною інвалідизації пацієнта.</p> <p>В основі патогенезу синдрому Рейє лежить виникнення мітохондріальної цитопатії, обумовленої прямим або опосередкованим впливом на мембрани й ферменти мітохондрій. Існує версія про спадкові порушення синтезу сечовини на стадії орнітин-карбамілтрансферази, що призводить до прогресуючої амоніємії, яка визначає основні ланки патогенезу захворювання. З огляду на зазначене вище, комбінований препарат Аспігель, капсули, що в якості діючих речовин містить клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту, протипоказаний для застосування у дітей віком до 18 років.</p>
<p>Сумісне застосування з ібупрофеном</p>	<p>Дані експериментальних досліджень свідчать про те, що при супутньому застосуванні ібупрофен може пригнічувати вплив низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, однієї із діючих речовин комбінованого препарату Аспігель, капсули, на агрегацію тромбоцитів. Однак обмеженість цих даних та непевність щодо екстраполяції даних <i>ex vivo</i> на клінічну ситуацію не дають змоги</p>

	зробити остаточні висновки щодо регулярного застосування ібупрофену; при несистематичному застосуванні ібупрофену його клінічно значущі ефекти вважаються малоймовірними.
Сумісне застосування з сильними чи помірними інгібіторами CYP2C19	Оскільки метаболізм клопідогрелю, однієї із діючих речовин комбінованого препарату Аспігель, капсули , в активний метаболіт відбувається частково за допомогою CYP2C19, застосування лікарських засобів, що пригнічують активність цього ферменту, вірогідно, призводить до зниження рівня активного метаболіту клопідогрелю. Клінічна значимість такої взаємодії не визначена. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що сильно або помірно пригнічують активність CYP2C19. До лікарських засобів, що сильно або помірно пригнічують активність CYP2C19, належать омепразол та езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, карбамазепін, ефавіренц.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека застосування у дітей віком до 18 років	Безпека та ефективність застосування препарату Аспігель, капсули , дітям віком до 18 років не встановлені. Крім того, застосування ацетилсаліцилової кислоти, однієї із діючих речовин препарату Аспігель, капсули , у дітей віком до 18 років може спричинити тяжкі побічні ефекти, у тому числі синдром Рейє. Зважаючи на зазначене вище, протипоказано призначати препарат даній категорії пацієнтів.
Безпека застосування у вагітних жінок.	Оскільки дані щодо клінічного застосування препарату Аспігель, капсули під час вагітності відсутні, не бажано призначати препарат даній категорії пацієнтів. Більше того, застосування препарату Аспігель, капсули під час III триместру вагітності протипоказане.
Безпека застосування у жінок, які годують груддю	Оскільки невідомо, чи проникає клопідогрель у грудне молоко та встановлено, що ацетилсаліцилова кислота проникає у грудне молоко (в обмеженій кількості), слід припинити годування груддю під час застосування препарату Аспігель, капсули .
Безпека застосування у пацієнтів із захворюванням печінки середнього ступеня тяжкості із геморагічним діатезом.	Оскільки досвід застосування препарату Аспігель, капсули пацієнтам із захворюванням печінки середнього ступеня тяжкості із геморагічним діатезом є недостатнім, не слід призначати препарат при даному захворюванні.
Безпека застосування у пацієнтів із легкими та помірними	Оскільки досвід застосування препарату Аспігель, капсули пацієнтам з легкими або помірними порушеннями функції нирок є недостатнім, слід з обережністю призначати препарат даній категорії



порушеннями функції
нирок

пацієнтів.

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

Комбінований препарат **Аспігель, капсули** має інструкцію для його медичного застосування, що містить інформацію про застосування препарату, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Комбінований препарат **Аспігель, капсули** не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності комбінованого препарату **Аспігель, капсули** у післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності комбінованого препарату **Аспігель, капсули** за власною ініціативою

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно (перша версія ПУР).