

## **VI.2 Елементи резюме для громадськості**

### **VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання**

Клопідогрель - це лікарський засіб, що застосовується для запобігання проблемам, що спричинені тромбами [таким як інфаркт та інсульт (ушкодження головного мозку, викликане недостатнім кровопостачанням)] у пацієнтів, які перенесли інфаркт або інсульт, пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій (проблеми з кровотоком в артеріях), пацієнтів з "гострим коронарним синдромом" (стан, при якому кровопостачання серця зменшується) та пацієнтів з фібриляцією передсердь (нерегулярні швидкі скорочення верхніх камер серця).

Інфаркт та інсульт - дві найпоширеніші причини смертності в усьому світі. Понад сім мільйонів людей помирають щороку від серцевого нападу, що становить 12,8% від усіх смертей. Повідомляється, що 15 мільйонів людей у світі щороку страждають від інсульту. З них 5 мільйонів помирають, а ще 5 мільйонів залишаються назавжди інвалідами.

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

Лікарський засіб КЛОПІДОГРЕЛЬ ЗЕНТІВА, як діючу речовину містить клопідогрель. Лікарський засіб випускається у формі таблеток (75 мг) і є "генеричним лікарським засобом". Це означає, що він подібний до "референтного препарату", вже дозволеного в Європейському Союзі (ЄС) під назвою Плавікс.

Оскільки лікарський засіб КЛОПІДОГРЕЛЬ ЗЕНТІВА є генеричним лікарським засобом, його переваги та ризики вважаються такими ж, як і у референтного препарату. Дослідження на людях обмежувалися тестами, щоб визначити, чи є він біоеквівалентним референтному лікарському засобу Плавікс. Два лікарські засоби є біоеквівалентними, коли вони виробляють однакові рівні діючої речовини в організмі.

За результатами дослідження CAPRIE, протягом 3 років було відібрано 19 185 пацієнтів, по 6 300 у кожній з клінічних підгруп, із середнім періодом спостереження 1,91 року. У кластер результатів було включено 1960 перших подій, аналіз яких показав, що пацієнти, які отримували клопідогрель, мали річний ризик ішемічного інсульту, інфаркту міокарда або судинної смерті у розмірі 5,32% порівняно з 5,83% групи аспірину. Було зроблено висновок, що тривале застосування клопідогрелю пацієнтам з атеросклеротичним захворюванням судин більш ефективно, ніж аспірин, у зниженні комбінованого ризику ішемічного інсульту, інфаркту міокарда або судинної смерті.

Bhatt та ін. (2000) визначили кількість повторних госпіталізацій з приводу ішемічних подій (таких як стенокардія, транзиторна ішемічна атака або ішемія кінцівок) або кровотеч для всієї когорти дослідження CAPRIE, без будь-якого подвійного підрахунку подій. Автори дійшли висновку, що лікування клопідогрелем призводить до значного зниження потреби в повторній госпіталізації з приводу ішемічних подій або кровотеч порівняно з аспірином.

Bhatt та ін. (2002a) визначали, чи буде клопідогрель порівняно з аспірином особливо ефективним у запобіганні ішемічним подіям у пацієнтів з діабетом та атеросклерозом, які брали участь у дослідженні CAPRIE. Автори дійшли висновку, що клопідогрель перевершує аспірин у зменшенні повторних ішемічних подій у пацієнтів з діабетом, викликаючи при цьому менше ускладнень у вигляді кровотеч. Через підвищену частоту подій у пацієнтів з цукровим діабетом абсолютна користь клопідогрелю посилюється в цій

клінічній ситуації. Значна перевага клопідогрелю над аспірином є доповненням до помірного захисту, який забезпечує аспірин порівняно з плацебо в цій групі високого ризику.

Canon та ін. (2002) оцінювали ефективність клопідогрелю порівняно з аспірином у профілактиці гострого інфаркту міокарда у пацієнтів із симптоматичним атеротромбозом. Автори дійшли висновку, що дія клопідогрелю в профілактиці гострого інфаркту міокарда поширюється на весь спектр пацієнтів з ризиком розвитку повторного гострого інфаркту міокарда.

Ringleb та ін. (2004) вивчали вплив попереднього симптоматичного атеросклеротичного захворювання на частоту наступних ішемічних подій і порівнювали ефективність клопідогрелю з аспірином у пацієнтів з таким захворюванням, включених у дослідження CAPRIE. Автори дійшли висновку, що пацієнти дослідження CAPRIE з попередньою симптоматичною атеросклеротичною хворобою в анамнезі мали високу частоту подальших ішемічних подій. Абсолютна перевага клопідогрелю над аспірином, схоже, посилювалася у таких пацієнтів з високим ризиком (Ringleb et al. 2004).

Grau та ін. (2004) дослідили 18 558 пацієнтів з ішемічним інсультом, інфарктом міокарда або захворюванням периферичних артерій, які брали участь у дослідженні CAPRIE, щоб оцінити рівень лейкоцитів як незалежний предиктор повторних ішемічних подій. Автори дійшли висновку, що кількість лейкоцитів і, головним чином, нейтрофілів незалежно асоціюється з ішемічними подіями в цих групах високого ризику. Збільшення кількості лейкоцитів порівняно з вихідним рівнем віщує період підвищеного ризику тривалістю близько одного тижня (Grau et al. 2004).

### **VI.2.3. Невідомі фактори, що стосуються ефективності лікування**

Застосування клопідогрелю не досліджували в осіб віком до 18 років, а також у пацієнтів з порушеннями функції печінки або нирок.

### **VI.2.4. Резюме проблем безпеки**

#### **Важливі ідентифіковані ризики**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
Сильні кровотечі	Кровотеча є найпоширенішою побічною реакцією, про яку повідомлялося при застосуванні клопідогрелю (спостерігається у 1-10 пацієнтів зі 100). Кровотеча може проявлятися у вигляді кровотечі в шлунку або кишечнику, синців, гематом (незвична кровотеча або синець під шкірою), носової кровотечі або крові в сечі. У невеликій кількості випадків також повідомлялося про кровотечу в око, усередині голови, легені або суглоби.	Лікарі повинні інформувати пацієнтів про те, що зупинка кровотечі при застосуванні клопідогрелю може зайняти більше часу, ніж зазвичай. Пацієнти повинні повідомляти про будь-які незвичні кровотечі своєму лікарю. Лікарі повинні негайно розглянути питання про проведення аналізу крові та/або інших відповідних досліджень, якщо під час

		<p>лікування виникають симптоми, що вказують на кровотечу.</p> <p>Пацієнтам, які застосовують клопідогрель, слід повідомляти лікаря про заплановане хірургічне втручання, а також перед початком прийому будь-якого нового лікарського засобу.</p> <p>Клопідогрель не можна застосовувати, якщо у пацієнта є захворювання, що спричиняє кровотечу, наприклад, виразка шлунка або крововилив у мозок.</p> <p>Клопідогрель слід з обережністю застосовувати пацієнтам з ризиком підвищеної кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших станів, а також пацієнтам, які отримують лікування деякими іншими лікарськими засобами, такими як нестероїдні протизапальні препарати (включаючи інгібітори ЦОГ-2), гепарин, інгібітори глікопротеїну П<sub>2</sub>/П<sub>1</sub>, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або тромболітики.</p> <p>Пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем або фармацевтом перед застосуванням клопідогрелю, якщо у них є ризик кровотечі, наприклад, хірургічне втручання, певні медичні стани або якщо у них був тромб в артерії головного мозку (ішемічний</p>
--	--	---

		інсульт), який стався протягом останніх семи днів. Якщо пацієнти приймають більше клопідогрелю, ніж потрібно, їм слід звернутися до лікаря або до найближчого відділення невідкладної допомоги через підвищений ризик розвитку кровотечі.
Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (захворювання крові, що характеризується тромбоутворенням у дрібних кровоносних судинах)	Про тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру (ТТП) повідомлялося дуже рідко після застосування клопідогрелю, іноді після короточасного впливу. Вона характеризується тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією (втрата еритроцитів через руйнування), що супроводжується неврологічними проявами, порушенням функції нирок або гарячкою. ТТП є потенційно смертельним станом, що вимагає негайного лікування, включаючи плазмаферез.	Лікарі повинні інформувати пацієнтів про те, що зупинка кровотечі при застосуванні клопідогрелю може зайняти більше часу, ніж зазвичай. Пацієнти повинні повідомляти про будь-які незвичні кровотечі своєму лікарю. Лікарі повинні негайно розглянути питання про проведення аналізу крові та/або інших відповідних досліджень у разі виникнення симптомів, що вказують на кровотечу, під час лікування.
Набута гемофілія А (антитіла руйнують фактор згортання і перешкоджають згортанню крові)	Повідомлялося про випадки набутої гемофілії при лікуванні клопідогрелем.	Пацієнт повинен переконатися, що всі медичні працівники знають про те, що Ви застосовуєте інгібітор та про всі ваші захворювання і координують свої дії між собою. Пацієнт повинен проконсультуватися з гематологом перед проходженням будь-яких великих або малих процедур. Пацієнту може знадобитися здати аналіз крові перед будь-яким хірургічним втручанням, щоб перевірити наявність

		активних антитіл, навіть якщо вони зникли в результаті попереднього лікування.
Перехресна реакційна здатність серед тієнопіридинів	Є повідомлення про виникнення перехресних реакцій чутливості між тієнопіридинами. Пацієнти, які мають алергію на тієнопіридины, такі як тиклопідин, можуть також мати алергію на клопідогрель (це називається перехресною чутливістю).	Пацієнтів слід обстежити на наявність гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель).
Зниження антитромбоцитарної відповіді клопідогрелю у пацієнтів з генетично зниженою функцією CYP2C19	У пацієнтів з генетично зниженим метаболізмом CYP2C19 клопідогрель у рекомендованих дозах утворює менше активного метаболіту клопідогрелю і має менший вплив на функцію тромбоцитів.	Оскільки клопідогрель метаболізується до активного метаболіту частково за допомогою CYP2C19, застосування лікарських засобів, які інгібують активність цього ферменту, може призвести до зниження рівня активного метаболіту клопідогрелю. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних або помірних інгібіторів CYP2C19. Існують тести для визначення генотипу CYP2C19 пацієнта.
Зниження фармакологічної активності клопідогрелю в присутності інгібіторів CYP2C19	Якщо клопідогрель застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які блокують CYP2C19 ("помірні або сильні інгібітори CYP2C19"), в організм надходить менша кількість діючої речовини клопідогрелю. Це може призвести до збільшення ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій, таких як смерть, серцевий напад та інсульт.	Клопідогрель не слід застосовувати разом з такими лікарськими засобами: - омепразол, езомепразол або циметидин, препарати для лікування розладів шлунка; - флуконазол, вориконазол, ципрофлоксацин або хлорамфенікол, препарати для лікування бактеріальних та грибкових інфекцій; - флуоксетин, флувоксамін або моклобемід, препарати

		<p>для лікування депресії;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- карбамазепін, або окскарбазепін, препарати для лікування деяких форм епілепсії;</li> <li>- тиклопідин, інший антитромбоцитарний засіб.</li> </ul>
--	--	---

### Важливі потенційні ризики

Ризики	Що відомо
Відсутні	Відсутні

### Відсутня інформація

Ризики	Що відомо
Застосування під час вагітності	Вагітні або жінки, які підозрюють, що можуть завагітніти, слід повідомити про це лікаря або фармацевта, перш ніж розпочати застосовувати Клопідогрель. Жінкам, які завагітніли під час прийому Клопідогрелю, слід негайно проконсультуватися з лікарем, оскільки застосування клопідогрелю під час вагітності не рекомендується.
Застосування під час годування груддю	Жінкам не слід годувати груддю під час застосування даного лікарського засобу. Жінкам, які годують груддю або планують годувати груддю, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж застосовувати цей лікарський засіб.
Застосування у пацієнтів з печінковою недостатністю	Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, перш ніж почати застосування клопідогрелю, якщо у них є захворювання печінки. Пацієнтам не слід приймати клопідогрель, якщо вони страждають на тяжкі захворювання печінки. Пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря, якщо вони відчувають ознаки проблем з печінкою, такі як пожовтіння шкіри та/або очей (жовтяниця), незалежно від того, пов'язані вони чи ні з кровотечею, яка з'являється під шкірою у вигляді червоних точкових плям, та/або сплутаністю свідомості.
Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю	Пацієнтам слід повідомити лікаря перед початком застосування клопідогрелю, якщо у них є захворювання нирок.
Застосовування у пацієнтів протягом перших 7 днів після гострого ішемічного інсульту	Якщо пацієнту планується планове хірургічне втручання і антитромбоцитарна дія тимчасово не бажана, застосування клопідогрелю слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні інформувати

	лікарів (і стоматологів) про те, що вони приймають клопідогрель, перед запланованим хірургічним втручанням і перед початком прийому будь-якого нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує час кровотечі, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі схильністю до кровотеч (особливо шлунково-кишкових та внутрішньоочних). Пацієнтам слід повідомити, що зупинка кровотечі при застосуванні клопідогрелю (окремо або в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою) може зайняти більше часу, ніж зазвичай, і що вони повинні повідомляти лікаря про будь-яку незвичну кровотечу (місце або тривалість).
Застосування у дітей	Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років) через занепокоєння щодо ефективності лікарського засобу у цій групі пацієнтів.

#### **VI.2.5 Короткий опис заходів з мінімізації ризиків проблем безпеки**

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу клопідогрелю містить детальну інформацію для лікарів, фармацевтів та інших медичних працівників про спосіб застосування лікарського засобу, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації.

Заходи, наведені в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, є рутинними заходами з мінімізації ризиків. Клопідогрель не має додаткових заходів з мінімізації ризику.

#### **VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (запланована діяльність у післяреєстраційний період)**

У плані післяреєстраційного розвитку не заплановано жодних досліджень, тому для цього розділу вказується "не застосовано".

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

Не застосовано.