

**Резюме плану управління ризиками
для лікарського засобу
*Клопідогрель, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг***

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Щорічно в Україні реєструється 50 тисяч випадків інфаркту міокарда. При цьому статистика смертності від цієї хвороби залишається стабільно високою - від гострого інфаркту міокарда вмирають 30% пацієнтів, водночас як у країнах Заходу – 5 %.

Мозковий інсульт є всесвітньою проблемою, яка щорічно вражає велику кількість дорослого населення як в економічно розвинених, так і в країнах з перехідною економікою. Зокрема, в Об'єднаній Європі щорічно реєструється 1,75 млн інсультів, у США — 700 000, в Росії — понад 450 000. Україна, на жаль, не є винятком. У 2002 р. в нашій країні було зареєстровано 118 443 випадки інсульту. Статистичні дані останніх років свідчать, що в середньому кожні 45 секунд у США і кожні 90 секунд у Росії виникає інсульт.

Частота фібриляції передсердь (ФП) в популяції складає в середньому 1–2 % і має чітку тенденцію до зростання з віком від 0,5 % у осіб у віці 40-50 років до 5–15 % – до 80 років і старше. За останні 20 років відносно збільшення захворюваності ФП склало 13 %. ФП асоціюється зі збільшенням ризику смерті у 2 рази, загрозою інсульту, тромбоемболічних ускладнень, серцевої недостатності, збільшенням частоти госпіталізацій, зниженням якості життя і працездатності пацієнтів.

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

○ У дослідженні (CURE) оцінювалася ефективність комбінації клопідогрелю з аспірином і монотерапії аспірином при гострому коронарному синдромі без стійких підйомів сегменту ST. У дослідження були включені 12562 хворих, 61 % - з нестабільною стенокардією, а 39 % - з дрібноочаговим ІМ. Через 12 місяців кількість таких подій як смерть від серцевих причин, ІМ і інсульт в групі хворих, що отримували комбінацію клопідогрелю і аспірину, виявилася на 20 % менше, ніж в групі аспірину (9,3 і 11,4 % в групах відповідно).

○ У дослідження (CLARITY) були включені хворі (n=3491), доставлені в стаціонар протягом 12 годин від появи симптомів зі стійким підйомом сегменту ST. Половині хворих додатково до аспірину і тромболітика призначався клопідогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім - 75 мг/добу), половині - плацебо. Частота таких подій як зареєстрована при коронарографії оклюзія інфарктзв'язаної артерії, смерть або рецидив ІМ в групі плацебо склала 21,7 %, в групі клопідогрелю – 15 %, тобто в групі клопідогрелю несприятливі події розвивались на 36 % рідше. На 30-й день в групі клопідогрелю несприятливі події розвивались на 20 % рідше, ніж в групі плацебо.

○ За даними рандомізованого дослідження (PLUTO–Stroke), застосування комбінованої антитромботичної терапії у ранні терміни після ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки з метою профілактики повторних порушень мозкового кровообігу (клопідогрел + АСК) протягом 30 днів забезпечує більш виражений ефект порівняно із застосуванням однієї АСК.

○ В дослідженні (ACTIVE A), що включало 7554 пацієнти з фібриляцією передсердь, вивчалась гіпотеза про зниження ризику судинних подій при додаванні клопідогрелю 75 мг до аспірину. Середній період спостереження склав 3,6 років. Частота несприятливих подій була нижчою у пацієнтів, що отримували аспірин + клопідогрел (6,8 % на рік проти групи прийому аспірину, 7,6 % на рік).

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

- *Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування – через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення)*

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості, можливістю виникнення геморагічного діатезу та пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений. Клінічні дані щодо застосування клопідогрелу у період вагітності та годування груддю відсутні. Немає даних щодо ефективності препарату у дітей.

Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

- *Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих у хворих, які перенесли ішемічний інсульт (початок лікування – через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення)*

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості, можливістю виникнення геморагічного діатезу та пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений. Клінічні дані щодо застосування клопідогрелу у період вагітності та годування груддю відсутні. Немає даних щодо ефективності препарату у дітей.

Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

- *Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих у хворих, у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок)*

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості, можливістю виникнення геморагічного діатезу та пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений. Клінічні дані щодо застосування клопідогрелу у період вагітності та годування груддю відсутні. Немає даних щодо ефективності препарату у дітей.

Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

- *Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою*

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості, можливістю виникнення геморагічного діатезу та пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений. Клінічні дані щодо застосування клопідогрелу у період вагітності та годування груддю відсутні. Немає даних щодо ефективності препарату у дітей.

Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

- *Профілактика проявів атеротромбозу у дорослих із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (у хворих, які отримують стандартне медикаментозне лікування та яким показана тромболітична терапія)*

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості, можливістю виникнення геморагічного діатезу та пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений. Клінічні дані щодо застосування клопідогрелу у період вагітності та годування груддю відсутні. Немає даних щодо ефективності препарату у дітей.

Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

- *Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь*

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості, можливістю виникнення геморагічного діатезу та пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений. Клінічні дані щодо застосування клопідогрелу у період вагітності та годування груддю відсутні. Немає даних щодо ефективності препарату у дітей.

Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактоїдні реакції, перехрестну гіперчутливість поміж тієнопіридинів</i>	Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехрестну реактивність поміж тієнопіридинів. Застосування тієнопіридинів може призвести до виникнення від легких до важких алергічних реакцій, таких як висип, набряк Квінке, або гематологічних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, які в минулому мали в анамнезі алергічні реакції і/або гематологічні реакції на один тієнопіридин можуть мати підвищений ризик розвитку тієї ж або іншої реакції на інший тієнопіридин. Моніторинг на перехресну реактивність рекомендується	Моніторинг ранніх симптомів
<i>Шкірні реакції, що включають синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS синдром, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП)</i>	Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS синдром, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) – являють собою тяжкі імуніалергічні захворювання, що супроводжуються серйозними шкірними реакціями. При медичному застосуванні препарату у вигляді лікарської форми таблеток вкритих плівковою оболонкою протягом всього часу існування препарату на ринку не було зафіксовано випадків виникнення ПР «шкірні реакції, що включають синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS синдром, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП)»	Моніторинг ранніх симптомів
<i>Гостра печінкова недостатність</i>	Гостра печінкова недостатність – це синдром, в результаті якого розвиваються грубі метаболічні порушення, інтоксикація організму продуктами білкового обміну, геморагічний синдром, порушення діяльності ЦНС, печінкова кома. При медичному застосуванні препарату у вигляді лікарської форми таблеток вкритих плівковою оболонкою протягом всього часу існування препарату на ринку не було зафіксовано випадків виникнення ПР «гостра печінкова недостатність»	Моніторинг ранніх симптомів
<i>Еозинофільна пневмонія</i>	Еозинофільна пневмонія характеризується накопиченням еозинофілів у легневих альвеолах. Проявляється кашлем, лихоманкою, задишкою і нічною пітливістю. При медичному застосуванні препарату у вигляді лікарської форми таблеток вкритих плівковою оболонкою протягом всього часу існування препарату на ринку не було зафіксовано випадків виникнення ПР «еозинофільна пневмонія»	Моніторинг ранніх симптомів

<p><i>Великі кровотечі та гематологічні розлади (включаючи взаємодії, що призводять до підвищеного ризику кровотеч): тромботична тромбоцитопенія на пурпура (ТТП), набута гемофілія А</i></p>	<p>Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі. Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрел слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну ІІb/ІІа або нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи інгібітори ЦОГ-2 або інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗС), або інші лікарські засоби, такі як пентоксифілін, застосування яких супроводжується підвищенням ризику геморагічних явищ. Необхідно уважно стежити за проявами у хворих симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці та хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелу з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може посилити інтенсивність кровотеч.</p> <p>У випадку планового хірургічного втручання, коли антитромбоцитарний ефект є тимчасово небажаним, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у тому числі стоматолога) про те, що вони приймають клопідогрел, перед призначенням їм будь-якої операції чи перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрел подовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).</p> <p>Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж звичайно, і що вони повинні повідомляти лікаря про кожний випадок незвичної (за місцем чи тривалістю) кровотечі.</p> <p>Дуже рідко спостерігалися випадки ТТП після застосування клопідогрелу, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, дисфункцією нирок або гарячкою. <u>ТТП є потенційно небезпечним станом, який може призводити до летального наслідку, і тому потребує негайного лікування, у тому числі і проведення плазмаферезу.</u></p> <p>Повідомлялося про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелу. У випадках підтвердженого ізольованого збільшення АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання про діагностування набутої гемофілії повинно</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів</p>
---	--	------------------------------------

	бути розглянуто. Пацієнти, з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати лікування, застосування клопідогрелу повинно бути припинено	
--	---	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелу в плазмі при одночасному застосуванні з сильними та помірними інгібіторами CYP2C19	Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: У пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелу у плазмі та менш виражений антитромбоцитарний ефект при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелю. Зараз існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта. Оскільки клопідогрел перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелу у плазмі. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19
Зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелу в плазмі при одночасному застосуванні з сильними та помірними інгібіторами CYP2C19	Цитохром P450 2 C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: У пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелу у плазмі та менш виражений антитромбоцитарний ефект при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелю. Зараз існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта. Оскільки клопідогрел перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелу у плазмі. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту	Через недостатність даних не рекомендується призначати клопідогрел у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту
Застосування пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу	Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений. Тому таким хворим клопідогрел слід призначати з обережністю
Застосування пацієнтам з	Терапевтичний досвід застосування клопідогрелу пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з

<i>нирковою недостатністю</i>	обережністю
<i>Застосування у період вагітності або годування груддю</i>	Через відсутність клінічних даних щодо застосування клопідогрелу у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід). Досліди на тваринах не виявили прямого або опосередкованого негативного впливу клопідогрелу на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток. Не відомо, чи екскретується клопідогрел у грудне молоко. У дослідженнях на тваринах було показано, що клопідогрел екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Фламогрель 75 годування груддю слід припинити
<i>Застосування у дітей</i>	Клопідогрел не слід застосовувати дітям, оскільки немає даних щодо ефективності препарату

VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Проблема безпеки	Рутинні заходи з мінімізації ризику	Додаткові заходи з мінімізації ризику
<i>Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактоїдні реакції, перехрестну гіперчутливість поміж тієнопіридинів</i>	Реакції вказані в проекті інструкції для медичного застосування у розділі «Побічні реакції» та «Особливості застосування»	Не застосовується
<i>Шкірні реакції, що включають синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS синдром, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП)</i>	Реакції вказані в проекті інструкції для медичного застосування у розділі «Побічні реакції»	Не застосовується
<i>Гостра печінкова недостатність</i>	Реакції вказані в проекті інструкції для медичного застосування у розділі «Побічні реакції»	Не застосовується
<i>Еозинофільна пневмонія</i>	Реакції вказані в інструкції для медичного застосування у розділі «Побічні реакції»	Не застосовується
<i>Великі кровотечі та гематологічні розлади (включаючи взаємодії, що призводять до підвищеного ризику кровотеч): тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП), набута гемофілія А</i>	Реакції вказані в проекті інструкції для медичного застосування у розділі «Побічні реакції» та «Особливості застосування»	Не застосовується

<i>Зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі при одночасному застосуванні з сильними та помірними інгібіторами CYP2C19</i>	Реакції вказані в проекті інструкції для медичного застосування у розділі «Особливості застосування»	Не застосовується
<i>Застосування у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту</i>	Реакції вказані в проекті інструкції для медичного застосування у розділі «Особливості застосування»	Не застосовується
<i>Застосування пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу</i>	Реакції вказані в проекті інструкції для медичного застосування у розділі «Особливості застосування»	Не застосовується
<i>Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю</i>	Реакції вказані в проекті інструкції для медичного застосування у розділі «Особливості застосування»	Не застосовується
<i>Застосування у період вагітності або годування груддю</i>	Реакції вказані в проекті інструкції для медичного застосування у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»	Не застосовується
<i>Застосування у дітей</i>	Реакції вказані в проекті інструкції для медичного застосування у розділі «Діти»	Не застосовується

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Заходи з мінімізації ризику
Мета та обґрунтування
Короткий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризику – Ключові моменти
Не застосовується

VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ЯВЛЯЮТЬСЯ УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовується.

VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Не застосовується.