

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

Атрогрел (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг)

Міжнародна непатентована назва: clopidogrel

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною передчасної смертності населення України. За цим показником наша країна, на жаль, і надалі посідає одне з перших місць у світі. Щороку в Україні реєструється понад 40 000 нових випадків гострого інфаркту міокарда. Особливе занепокоєння викликає те, що протягом першого року після перенесеного гострого інфаркту міокарда помирає близько 20% пацієнтів працездатного віку.

Інсульт — друга за частотою причина смерті в усьому світі. З початку 2023 року у 87 114 пацієнтів по всій Україні було діагностовано гострий мозковий інсульт. Зокрема, ішемічний інсульт виявили у 76 575 осіб, а геморагічний — у 10 802 пацієнтів. В Україні рівень захворюваності та смертності від інсульту суттєво вищий (у певних вікових категоріях — у кілька разів) порівняно з країнами ЄС. Це пов'язано насамперед із низьким рівнем обізнаності населення щодо причин, симптомів (перших ознак) та наслідків цієї патології, тоді як такі знання є життєво необхідними.

Фібриляція передсердь — одне з найпоширеніших порушень серцевого ритму у клінічній практиці. Приблизно третина всіх звернень по медичну допомогу пов'язана саме з цією аритмією. На сьогодні на фібриляцію передсердь страждає близько 6 млн європейців. Упродовж наступних 25-30 років очікується збільшення кількості хворих принаймні у два рази. Фібриляція передсердь приблизно у п'ять разів підвищує ризик виникнення інсульту і вдвічі — загальну смертність.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

У дослідженні CURE оцінювали ефективність комбінації клопідогрелю з аспірином порівняно з монотерапією аспірином у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без стійкого підйому сегмента ST. До дослідження включили 12 562 хворих: 61% — із нестабільною стенокардією, 39% — із дрібновогнищевим інфарктом міокарда. Через 12 місяців частота таких подій, як смерть від серцево-судинних причин, інфаркт міокарда та інсульт, у групі комбінованої терапії (клопідогрель + аспірин) виявилася на 20% нижчою, ніж у групі монотерапії аспірином (9,3% та 11,4% відповідно).

У дослідженні CLARITY включили 3 491 пацієнтів, яких доставили до стаціонару протягом 12 годин від появи симптомів зі стійким підйомом сегмента ST. Половині хворих додатково до аспірину та тромболітика призначали клопідогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім — 75 мг/добу), іншій половині — плацебо. Частота таких подій, як зареєстрована під час коронарографії оклюзія інфаркт-залежної артерії, смерть або рецидив інфаркту міокарда, у групі плацебо становила 21,7%, а в групі клопідогрелю — 15%. Тобто в групі клопідогрелю несприятливі події розвивалися на 36% рідше. На 30-й день у групі клопідогрелю частота несприятливих подій була на 20% нижчою, ніж у групі плацебо.

За даними рандомізованого дослідження PLUTO-Stroke, застосування комбінованої антитромботичної терапії (клопідогрел + ацетилсаліцилова кислота) у ранньому періоді після ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки з метою профілактики повторних порушень мозкового кровообігу протягом 30 днів забезпечує вищу ефективність порівняно з монотерапією ацетилсаліциловою кислотою.

У дослідженні ACTIVE A за участю 7 554 пацієнтів із фібриляцією передсердь додавання клопідогрелю 75 мг до ацетилсаліцилової кислоти асоціювалося зі зниженням частоти несприятливих судинних подій порівняно з монотерапією ацетилсаліциловою кислотою (6,8% проти 7,6% на рік відповідно) при середній тривалості спостереження 3,6 року.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає даних щодо застосування препарату у період вагітності або годування груддю, дітям, пацієнтам з порушеннями функції печінки, пацієнтам з порушеннями функції нирок, застосування пацієнтам, які нещодавно (<7 днів) перенесли ішемічний інсульт.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані фактори ризику

Ризик	Відома інформація	Запобігання
Значні кровотечі	Найбільш поширеною побічною реакцією при застосуванні препарату є кровотеча, що найчастіше спостерігається вродовж першого місяця лікування (шлункова, кишкова кровотеча, носова, може з'явитися кров у сечі). Рідше повідомлялося про крововиливи в очі, легені, суглоби. Кровотечі можуть бути дуже серйозними і, навіть призвести до летальних наслідків.	Необхідно уважно стежити за виникненням у пацієнтів будь-яких симптомів кровотечі, у тому числі прихованої кровотечі, особливо на перших тижнях лікування, хірургічних втручань. Пацієнти повинні повідомляти лікарів і стоматологів про те, що вони приймають клопідогрель перед призначенням їм будь-якої операції або перед застосуванням будь-якого нового лікарського засобу.
Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)	Дуже рідко спостерігалися випадки ТТП після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короточасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією (зниженням кількості тромбоцитів в крові) та мікроангіопатичною гемолітичною анемією (анемія, що розвивається внаслідок звуження або закупорки дрібних кровоносних судин, що призводить до механічного пошкодження еритроцитів при їх взаємодії з поверхнею судин) з неврологічними симптомами, порушенням функції нирок або лихоманкою. ТТП є потенційно летальним станом, що потребує негайного лікування.	Немає специфічних методів запобігання даній побічній реакції.

Ризик	Відома інформація	Запобігання
Набута гемофілія (порушення згортання крові)	Було виявлено декілька випадків розвитку набутої гемофілії при застосуванні у пацієнтів, в анамнезі яких раніше не відзначалося жодних патологічних змін крові. Набута гемофілія дуже рідкісне захворювання (за даними літератури частота цього захворювання у світі становить 1-4 пацієнта на мільйон осіб на рік). Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати відповідне лікування. Це серйозна побічна реакція, але летальних наслідків не спостерігалось.	Немає специфічних методів запобігання даній побічній реакції.
Реакції гіперчутливості, в тому числі перехресна гіперчутливість між тієнопіридинами	При застосуванні клопідогрелю реєструвалися випадки виникнення тяжких алергічних (анафілактичних) реакцій. Пацієнти, які мали в минулому алергічні реакції на препарат з подібною діючою речовиною, становлять групу ризику щодо розвитку тяжких алергічних реакцій. Пацієнт має повідомити лікаря про такі випадки.	Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тиклопідин, прасугрель). Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату є протипоказанням до застосування клопідогрелю.
Тяжкі шкірні реакції (включаючи мультиформну еритему, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз і гострий генералізований екзантематозний пустульоз)	Спостерігалися випадки тяжких шкірних реакцій — мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (все це тяжкі шкірні реакції з системними проявами). Для цих реакцій характерний гострий початок, виражена інтоксикація, швидке прогресування ураження шкіри і слизових оболонок, ураження внутрішніх органів різного ступеня вираженості. Дані побічні реакції серйозні, мають тяжких перебіг, їх виникнення неможливо спрогнозувати, але вони є оборотними при вчасно наданій медичній допомозі.	Немає специфічних методів запобігання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату є протипоказанням до застосування клопідогрелю.

Ризик	Відома інформація	Запобігання
	Зазначені реакції відносяться до рідкісних.	
Еозинофільна пневмонія	Дуже рідко при застосуванні клопідогрелю виникає еозинофільна пневмонія. Розвиток еозинофільної пневмонії обумовлений алергічними реакціями негайного типу. Еозинофільна пневмонія зазвичай триває від декількох днів до 2-4 тижнів. Основним в лікуванні даної патології є усунення дії причинного фактору — припинення застосування препарату. Є випадки спонтанного одужання без лікування.	Немає специфічних методів запобігання даній побічній реакції.

Важливі потенційні фактори ризику

Ризик	Що відомо
Зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові при одночасному застосуванні з сильними та помірними інгібіторами CYP2C19 (наприклад, взаємодія з інгібіторами протонної помпи) та потенційні клінічні наслідки	Оскільки клопідогрель в організмі людини перетворюється до утворення свого активного метаболіту частково під дією ферменту CYP2C19, застосування препаратів, що знижують активність цього ферменту, призводить до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові. Клінічна значущість цієї взаємодії не з'ясована, тому слід уникати одночасного застосування препаратів, що пригнічують активність (інгібіторів) ферменту CYP2C19. До потужних або помірних інгібіторів CYP2C19 належать, наприклад, омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін, ефавіренц, хлорамфенікол.
Зниження антитромбоцитарної активності клопідогрелю у пацієнтів з генетично зниженою функцією CYP2C19 та потенційні клінічні наслідки	У пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові та менш виражений антитромбоцитарний ефект при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелю. Зараз існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта.

Невідома інформація

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності або годування груддю	Внаслідок відсутності клінічних даних щодо застосування клопідогрелю у період вагітності не рекомендується призначати препарат вагітним жінкам. Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю рекомендовано припинити.
Застосування дітям	Безпека та ефективність застосування клопідогрелю дітям не встановлені, тому препарат не рекомендовано застосовувати дітям.
Застосування пацієнтам з порушеннями функції печінки	Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю.
Застосування пацієнтам з порушеннями функції нирок	Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений, тому даній категорії пацієнтів препарат рекомендовано застосовувати з обережністю.
Застосування пацієнтам, які нещодавно (<7 днів) перенесли ішемічний інсульт	Внаслідок недостатності даних не рекомендується призначати клопідогрель у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту.

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

На всі ліки, що дозволені для медичного застосування, розроблені та затверджені інструкції для медичного застосування. Рутинні заходи з мінімізації ризиків — це заходи, що застосовуються для всіх лікарських засобів. Інструкція для медичного застосування — важливий інструмент мінімізації ризиків, оскільки являє собою контрольований і стандартизований формат інформування працівників з медичною, фармацевтичною освітою, пацієнтів щодо застосування лікарського засобу, містить інформацію щодо ризиків, а також рекомендації щодо їх мінімізації.

Для препарату не заплановані додаткові заходи з мінімізації ризиків.

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

Проведення післяреєстраційних досліджень не заплановано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	30.01.2025	Важливі ідентифіковані ризики - значні кровотечі - тромботична тромбоцитопенічна пурпура - набута гемофілія - реакції гіперчутливості, в тому числі перехресна гіперчутливість між тієнопіридинами - тяжкі шкірні реакції (включаючи мультиформну еритему, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз і гострий генералізований екзантематозний пустульоз) - еозинофільна пневмонія Важливі потенційні ризики - зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові при одночасному застосуванні з сильними та помірними інгібіторами CYP2C19 (наприклад, взаємодія з інгібіторами протонної помпи) та потенційні клінічні наслідки - зниження антитромбоцитарної активності клопідогрелю у пацієнтів з генетично зниженою функцією CYP2C19 та потенційні клінічні наслідки Важлива відсутня інформація - застосування у період вагітності або годування груддю - застосування дітям - застосування пацієнтам з порушеннями функції печінки з - застосування пацієнтам з порушеннями функції нирок з - застосування пацієнтам, які нещодавно (<7 днів) перенесли ішемічний інсульт	—
0.2	26.05.2025	—	Відповідно до зауважень ДЕЦ від 08.05.2025 №6174/16Ф була оновлена інформація у розділі I, додатку 2.