

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АТРОГРЕЛ
(ATROGREL)

Склад:

діюча речовина: клопідогрель;

1 таблетка містить: клопідогрель у вигляді клопідогрелю бісульфату (у перерахунку на 100 % клопідогрель) – 75 мг;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, олія рицинова гідрогенізована;

плівкова оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза, лактози моногідрат, титану діоксид (Е 171), триацетин, кармін (Е 120).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А С04.

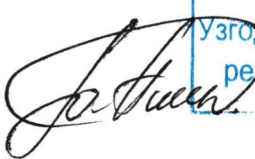

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Клопідогрель – це проліки. Один із метаболітів клопідогрелю є інгібітором агрегації тромбоцитів. Для утворення активного метаболіту, який пригнічує агрегацію тромбоцитів, клопідогрель повинен біотрансформуватися під дією ферментів цитохрому СYP 450. Активний метаболіт клопідогрелю селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його P2Y₁₂-рецепторами на поверхні тромбоциту та подальшу АДФ-індуковану активацію комплексу глікопротеїну ІІb/ІІІa і, таким чином, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Оскільки зв'язування є необоротним, тромбоцити, що вступили у взаємодію з клопідогрелем, залишаються зміненими впродовж усього періоду їхнього життя (який становить приблизно 7–10 днів), а відновлення нормального функціонування тромбоцитів відбувається зі швидкістю, яка відповідає швидкості оновлення тромбоцитів. Також пригнічується агрегація тромбоцитів, спричинена іншими агоністами, крім АДФ, за рахунок того, що препарат блокує активацію тромбоцитів вивільненим АДФ.

Оскільки активний метаболіт утворюється під дією ферментів цитохрому СYP 450, деякі з яких є поліморфними або пригнічуються іншими лікарськими засобами, не в усіх пацієнтів виникає достатнє пригнічення агрегації тромбоцитів.

Фармакодинамічні ефекти. З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг препарату виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3 і 7 днями. При рівноважному стані середній рівень пригнічення агрегації під дією добової дози 75 мг становить від 40 до 60 %. Агрегація тромбоцитів і тривалість кровотечі повертаються до початкового рівня у середньому через 5 днів після припинення лікування.

 Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє 

Клінічна ефективність та безпека. Безпеку та ефективність клопідогрелю оцінювали у ході 7 подвійних сліпих досліджень, у яких взяли участь понад 100000 пацієнтів: дослідження CAPRIE – порівняння клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), і дослідження CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT та ACTIVE-A, що порівнювали клопідогрель і плацебо, обидва в комбінації з АСК та іншою стандартною терапією.

Інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, що сталися нещодавно, або встановлене захворювання периферичних артерій. У дослідження CAPRIE було включено 19185 хворих на атеротромбоз, проявом якого був нещодавній інфаркт міокарда (< 35 днів тому), нещодавній ішемічний інсульт (від 7 днів до 6 місяців тому) або встановлене захворювання периферичних артерій (ЗПА). Пацієнти були рандомізовані для отримання клопідогрелю по 75 мг/добу або АСК 325 мг/добу, після чого вони перебували під спостереженням від 1 до 3 років. У підгрупі інфаркту міокарда більшість пацієнтів отримували АСК у перші кілька днів після розвитку інфаркту міокарда.

Клопідогрель порівняно з АСК достовірно знижував частоту розвитку нових ішемічних подій (комбінована кінцева точка, яка складалася з інфаркту міокарда, ішемічного інсульту і судинної смерті). При проведенні аналізу відповідно до призначеного на початку дослідження лікування спостерігалось 939 подій у групі клопідогрелю і 1020 подій - у групі АСК (відносне зниження ризику (ВЗР) - 8,7 %, [95 % ДІ: 0,2-16,4]; $p = 0,045$). Тобто на кожні 1000 пацієнтів, які лікувалися 2 роки, додатково до 10 [ДІ: 0 – 20] пацієнтів уникали розвитку нової ішемічної події. Аналіз загальної летальності як вторинної кінцевої точки не виявив значних відмінностей між терапією клопідогрелем (5,8 %) і АСК (6 %).

Аналіз підгруп за відповідними захворюваннями (інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і ЗПА) показав, що найбільший ефект (що досягав статистичної достовірності при $p = 0,003$) спостерігався у пацієнтів із ЗПА (особливо у тих, хто переніс інфаркт міокарда) (ВЗР = 23,7 %; ДІ: 8,9-36,2), менший ефект (що достовірно не відрізнявся від ефекту АСК) мали пацієнти з інсультом (ВЗР = 7,3 %; ДІ: -5,7-18,7 [$p=0,258$]). У пацієнтів, включених у дослідження на підставі тільки нещодавно перенесеного інфаркту міокарда, вплив клопідогрелю за чисельними показниками був меншим, але при цьому він статистично достовірно не відрізнявся від впливу АСК (ВЗР = -4 %; ДІ: -22,5-11,7 [$p=0,639$]). Крім того, аналіз підгруп хворих різного віку свідчить, що сприятливий ефект клопідогрелю у пацієнтів віком від 75 років був нижчим, ніж у пацієнтів ≤ 75 років.

Оскільки потужність дослідження CAPRIE не була достатньою, щоб оцінити ефективність для окремих підгруп, залишається незрозумілим, чи дійсно існують відмінності у відносному зниженні ризику для хворих із різними захворюваннями, чи різниця була випадковою.

Гострий коронарний синдром. У дослідження CURE було включено 12 562 пацієнти з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q), в яких за останні 24 години спостерігався напад болю в грудях або симптоми ішемії. У пацієнтів були зміни на ЕКГ, що свідчать про нову ішемію, або підвищення активності серцевих ферментів або тропоніну I чи T мінімум удвічі порівняно з вищою межею норми. Хворі були рандомізовані для отримання клопідогрелю (навантажувальна доза – 300 мг, потім – 75 мг/добу, $n=6259$) або плацебо ($n=6303$), обидва у комбінації з АСК (75-325 мг 1 раз на добу) та іншою стандартною терапією. Тривалість лікування була до 1 року. У дослідженні CURE 823 (6,6 %) пацієнти отримували також супутню терапію антагоністом глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa. Більш ніж 90 % пацієнтів отримували гепарини. Така супутня терапія статистично достовірно не впливала на відносну частоту виникнення кровотеч при лікуванні клопідогрелем і плацебо.

Кількість пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки [серцево-судинна смерть (ССС), інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт], становила 582 (9,3 %) у групі клопідогрелю і 719 (11,4 %) – у групі плацебо. Відносне зниження ризику становило 20 % (95 % ДІ 10 %-28 %; $p=0,00009$) для групи клопідогрелю (17 % – при консервативному лікуванні, 29 % – якщо пацієнтам проводилась черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика з або без встановлення стента і 10 % – якщо їм проводили аортокоронарне шунтування). Попередження розвитку

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



нових серцево-судинних подій (первинна кінцева точка) відбувалося з відносним зниженням ризику, яке становило 22 % (ДІ: 8,6-33,4), 32 % (ДІ: 12,8-46,4), 4 % (ДІ: -26,9-26,7), 6 % (ДІ: -33,5-34,3) і 14 % (ДІ: -31,6-44,2) у періоди 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 і 9-12 місяців дослідження відповідно. Тобто через більш ніж 3 місяці лікування сприятливий ефект, що спостерігався у групі клопідогрель + АСК, більше не зростає, а ризик крововиливів залишався (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування клопідогрелю під час дослідження CURE знижувало потребу у застосуванні тромболітичної терапії (ВЗР = 43,3 %; ДІ: 24,3-57,5 %) та інгібіторів глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa (ВЗР = 18,2 %; ДІ: 6,5-28,3 %).

Кількість пацієнтів, які досягли комбінованої первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт або рефрактерна ішемія), становила 1035 (16,5 %) у групі клопідогрелю і 1187 (18,8 %) у плацебо-групі. Відносне зниження ризику склало 14 % (95 % ДІ: 6-21 %, $p=0,0005$) у групі клопідогрелю. Такий ефект був здебільшого зумовлений статистично значущим зниженням частоти виникнення ІМ [287 (4,6 %) у групі клопідогрелю і 363 (5,8 %) у групі плацебо]. Зміни частоти повторних госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії не спостерігалося.

Результати, одержані у групах пацієнтів із різними характеристиками (наприклад, нестабільна стенокардія або ІМ без патологічного зубця Q, рівень ризику від низького до високого, діабет, необхідність реваскуляризації, вік, стать), збігалися з результатами первинного аналізу. Зокрема, додатковий аналіз 2172 пацієнтів (17 % від усієї групи пацієнтів CURE), яким було встановлено стент (Stent-CURE), показав, що при лікуванні клопідогрелем, порівняно з плацебо, спостерігається значуще ВЗР (26,2 %), що свідчить на користь клопідогрелю у попередженні розвитку первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт), а також значуще ВЗР (23,9 %) для другої комбінованої первинної кінцевої точки (ССС, ІМ, інсульт або рефрактерна ішемія). Більше того, профіль безпеки клопідогрелю у цій підгрупі пацієнтів не викликає ніяких особливих зауважень. Таким чином, результати додаткового аналізу групи пацієнтів збігаються з результатами всього дослідження.

Сприятливий ефект клопідогрелю був продемонстрований незалежно від отримання невідкладного та довготривалого лікування іншими серцево-судинними засобами (такими як гепарин/низькомолекулярний гепарин, інгібітори глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa, ліпідознижуючі препарати, бета-блокатори та інгібітори АПФ). Ефективність клопідогрелю не залежала від дози АСК (75-325 мг 1 раз на добу).

У пацієнтів із гострим ІМ з підйомом сегмента ST оцінювали безпеку та ефективність клопідогрелю у двох рандомізованих, плацебо-контрольованих, подвійних сліпих дослідженнях CLARITY і COMMIT.

У дослідження CLARITY було включено 3491 пацієнт, у яких протягом останніх 12 годин відбувся ІМ з підйомом сегмента ST і була запланована терапія тромболітичними засобами. Пацієнти одержували клопідогрель (300 мг навантажувальної дози, потім – по 75 мг/добу, $n=1752$) або плацебо ($n=1739$), обидва – у комбінації з АСК (навантажувальна доза – 150-325 мг, після чого – по 75-162 мг/добу), фібринолітичним агентом та у разі необхідності – з гепарином. Подальше спостереження за пацієнтами тривало 30 днів. Первинною кінцевою точкою була оклюзія пов'язаної з інфарктом артерії, виявлена на ангиограмі перед випискою з клініки, летальний наслідок або рецидив ІМ перед проведенням коронарної ангиографії. Для пацієнтів, яким не проводилась ангиографія, первинною кінцевою точкою був летальний наслідок або рецидив інфаркту міокарда до 8 доби або до виписки з клініки. У групі пацієнтів було 19,7 % жінок, 29,2 % пацієнтів ≥ 65 років. Загалом 99,7 % пацієнтів отримували фібринолітики (фібриносцифічні – 68,7 %, фібринонесцифічні – 31,1 %), 89,5 % – гепарин, 78,7 % – бета-блокатори, 54,7 % – інгібітори АПФ і 63 % – статини.

Первинної кінцевої точки досягли 15 % пацієнтів із групи, що отримувала клопідогрель, і 21,7 % із групи, що отримувала плацебо. Таким чином, абсолютне зниження склало 6,7 % і з перевагою 36 % на користь клопідогрелю (95 % ДІ: 24-47 %; $p < 0,001$), в основному у зв'язку зі зменшенням випадків розвитку оклюзії артерії, пов'язаної з інфарктом. Така перевага

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



спостерігалася у всіх попередньо визначених підгрупах пацієнтів, розподілених за віком, статтю, локалізацією інфаркту і видом отримуваної терапії фібринолітиками або гепаринами. Двофакторний дизайн дослідження СОММІТ включав 45852 пацієнти, у яких протягом останніх 24 годин спостерігалася виникнення симптомів, які дозволяють запідозрити ІМ, що підтверджується відхиленнями від норми показників ЕКГ (наприклад, підйом чи депресія сегменту ST або блокада лівої ніжки пучка Гіса). Пацієнти отримували клопідогрель (75 мг/добу, n=22 961) або плацебо (n=22 891) у комбінації з АСК (162 мг/добу) протягом 28 днів або до виписки з лікарні. Комбінованими первинними кінцевими точками був летальний наслідок з будь-якої причини і перший рецидив інфаркту міокарда, інсульт або летальний наслідок. У групі пацієнтів було 27,8 % жінок, 58,4 % пацієнтів ≥ 60 років (26 % ≥ 70 років) і 54,5 % пацієнтів, які отримували фібринолітики.

Клопідогрель статистично достовірно знижував відносний ризик розвитку летального наслідку з будь-якої причини на 7 % ($p = 0,029$) і відносний ризик комбінації рецидиву інфаркту, інсульту або летального наслідку на 9 % ($p = 0,002$), що відповідає абсолютному зниженню на 0,5 % і 0,9 % відповідно. Такий ефект спостерігався у пацієнтів різного віку і статі незалежно від прийому фібринолітиків і спостерігався протягом перших 24 годин.

Деескалація при застосуванні інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів при гострому коронарному синдромі (ГКС). Переведення з більш потужного інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на клопідогрель у комбінації з аспірином після гострої фази у пацієнтів з ГКС оцінювалося у двох рандомізованих дослідженнях, спонсорованих дослідниками (ISS), – дослідженнях TOPIC і TROPICAL-ACS – з даними щодо клінічних результатів.

Клінічна користь, що забезпечується при застосуванні більш потужних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів, тикагрелору і прасугрелю, в опорних дослідженнях, обумовлена статистично значущим зниженням частоти повторних ішемічних подій (включаючи гострий і підгострий тромбоз стента, інфаркт міокарда та екстрену реваскуляризацію). Хоча дані про користь стосовно ішемічних подій послідовно підтверджувалися протягом першого року, зниження частоти повторних ішемічних подій після ГКС було більшим протягом перших днів після початку лікування. На відміну від цього, post hoc аналізи продемонстрували статистично значуще збільшення ризику кровотеч при застосуванні більш потужних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів, що виникають переважно під час підтримуючої фази, після першого місяця після ГКС. Дослідження TOPIC і TROPICAL-ACS були сплановані для вивчення можливості зменшення частоти геморагічних подій при збереженні ефективності клопідогрелю.

Дослідження TOPIC («Термін інгібування тромбоцитів після гострого коронарного синдрому»). Це рандомізоване відкрите дослідження включало пацієнтів з ГКС, які потребували проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Пацієнти, які застосовували аспірин та більш потужний блокатор P2Y₁₂-рецепторів і у яких не відмічалася небажаних явищ через один місяць, були або переведені на застосування комбінації аспірину і клопідогрелю у фіксованих дозах (деескалаційна подвійна антитромбоцитарна терапія (DAPT)), або продовжували лікування за попередньою схемою (незмінна DAPT).

Загалом було проаналізовано дані 645 з 646 пацієнтів зі STEMI (інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST) або NSTEMI (інфаркт міокарда без елевації сегмента ST), або нестабільною стенокардією (деескалаційна DAPT (n = 322), незмінна DAPT (n = 323)). Візит подальшого спостереження через 1 рік провели у 316 пацієнтів (98,1 %) з групи деескалаційної DAPT і у 318 пацієнтів (98,5 %) з групи незмінної DAPT. Медіана подальшого спостереження для обох груп становила 359 днів. Характеристики досліджуваної когорти були подібними в 2 групах. Первинна кінцева точка, яка була комбінацією таких подій, як смерть із серцево-судинних причин, інсульт, екстрена реваскуляризація і геморагічні події ≥ 2 ступеня за критеріями BARC (Академічного дослідницького консорціуму з вивчення кровотеч [Bleeding Academic Research Consortium]) через 1 рік після ГКС, була досягнута у 43 пацієнтів (13,4 %) у групі деескалаційної DAPT і у 85 пацієнтів (26,3 %) у групі незмінної DAPT ($p < 0,01$). Ця статистично значуща різниця була в основному обумовлена меншою кількістю геморагічних подій; при цьому не повідомлялося про різницю за кінцевими точками ішемічних подій

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є