

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

САГРАДА®
(SAGRADA)

Склад:

діюча речовина: прасугрель;

1 таблетка містить прасугрелю 10 мг;

допоміжні речовини: кросповідон (тип А), лактоза, моногідрат, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна (Е 460), сахарози стеарат.

Суміш для покриття: Opadry II 32K230012 Orange*

* - суха суміш для покриття містить: гіпромелозу (Е 464) (гідроксипропілметилцелюлозу), лактозу, моногідрат, титану діоксид (Е 171), триацетин (Е 1518), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми з двоопуклою поверхнею з написом «F2» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні препарати. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Прасугрель.

Код АТХ В01АС22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Прасугрель є інгібітором активації та агрегації тромбоцитів за рахунок незворотного зв'язування його активного метаболіту з класом рецепторів АДФ Р2Y12 на тромбоцитах. Оскільки тромбоцити беруть участь у розвитку атеросклеротичних ускладнень, пригнічення їх функції сприяє зменшенню частоти серцево-судинних ускладнень (таких як інфаркт міокарда, інсульт, смерть від серцево-судинного захворювання).

У 89 % здорових добровольців і пацієнтів з атеросклеротичним ураженням артерій через 1 годину після прийому 60 мг навантажувальної дози прасугрелю досягається не менш ніж 50 % інгібування агрегації тромбоцитів. Після 3-5 днів прийому прасугрелю в підтримуючій дозі 10 мг/добу (після попереднього прийому навантажувальної дози лікарського засобу), тобто в середньому рівноважному стані, пригнічення агрегації тромбоцитів становить близько 70 %.

Агрегація тромбоцитів після закінчення терапії прасугрелем поступово повертається до базових значень: протягом 7-9 днів після одноразового прийому навантажувальної дози прасугрелю 60 мг і протягом 5 днів після припинення прийому підтримуючої дози в рівноважному стані.

Дані про перехід з одного препарату на інший

При переході на прасугрель після лікування клопідогрелем у добовій дозі 75 мг протягом 10 днів спостерігається подібне або більш високе інгібування агрегації тромбоцитів. У дослідженні у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), яким проводилося

черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), перехід з початкової навантажувальної дози 600 мг клопідогрелю або плацебо, прийнятих перед коронарографією, на 60 мг навантажувальної дози прасутрелю, прийнятого під час ЧКВ, призводить до подібного інгібування агрегації тромбоцитів протягом 72 годин.

Ефективність та безпека

Гострий коронарний синдром (ГКС)

У клінічному дослідженні за участю пацієнтів із ГКС із ризиком розвитку нестабільної стенокардії (НС)/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (ІМ БП ST) і пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (ІМ ЗП ST), яким проводилося ЧКВ, порівнювалися прасутрель і клопідогрель, прийняті з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) і іншими лікарськими засобами, відповідно до стандартів лікування.

При цьому пацієнти, які приймали прасутрель (60 мг навантажувальна доза, з подальшою добовою дозою 10 мг) або клопідогрель (300 мг навантажувальна доза, з подальшою добовою дозою 75 мг), проходили лікування в середньому 14,5 місяців із подальшим спостереженням мінімум протягом 6 місяців. Пацієнти отримували АСК (від 75 до 325 мг 1 раз/добу). Критерієм ефективності був час до першого випадку нелетального інфаркту, нелетального інсульту або смерть від серцево-судинної причини.

Аналіз комбінованої кінцевої точки в усій популяції пацієнтів із ГКС (об'єднана популяція з НС/ІМ БП ST і ІМ ЗП ST) показав статистично достовірну перевагу прасутрелю порівняно з клопідогрелем у групі пацієнтів з НС/ІМ БП ST ($p < 0,05$).

Всі пацієнти, які приймали АСК

Прасутрель продемонстрував більшу ефективність порівняно з клопідогрелем у зниженні частоти настання первинної комбінованої кінцевої точки так само, як і частоти вторинних кінцевих точок, включаючи тромбоз стента. Перевага прасутрелю спостерігалася протягом перших 3 днів і зберігалася до кінця дослідження. Переважаюча ефективність супроводжувалася збільшенням частоти «великих» кровотеч (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»). Ефективність прасутрелю не залежала від віку, статі, маси тіла, географічного регіону, супутньої терапії, включаючи гепарин, бівалірудин, в/в інгібітори GPIIb/IIIa, гіполіпідемічні препарати, бета-адреноблокатори та інгібітори АПФ та дозування АСК (від 75 до 325 мг 1 раз/добу). Прасутрель асоціювався з нижчою частотою кардіоваскулярної смерті, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту порівняно з клопідогрелем, незалежно від базових характеристик, таких як вік, стать, маса тіла, географічний регіон, використання GPIIb/IIIa інгібіторів та тип стента. Користь визначалася насамперед значним зниженням летального інфаркту міокарда.

Переваги терапії прасутрелем виявилися в значному зниженні частоти нелетального інфаркту міокарда. У пацієнтів із діабетом спостерігалось також значне зниження частоти первинної і всіх вторинних комбінованих кінцевих точок (нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт або смерть від серцево-судинної причини). Зазначені переваги прасутрелю менш виражені у пацієнтів віком від 75 років і старше, ніж у пацієнтів віком до 75 років (див. розділи «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» і «Побічні реакції»). Для пацієнтів із діабетом, ІМ ЗП ST, підвищеним ризиком тромбозу стента або з рецидивами захворювання, що входять у групу пацієнтів віком від 75 років, перевага прасутрелю більш виражена. У всій популяції пацієнтів із ГКС аналіз по кожній вторинній кінцевій точці показав значну перевагу прасутрелю порівняно з клопідогрелем по частоті розвитку таких подій, як виявлений або можливий тромбоз стента в кінці дослідження, смерть від серцево-судинної причини, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт, екстренна реваскуляризація цільової судини протягом 30 днів або повторна госпіталізація через коронарно-ішемічні події до закінчення дослідження.

Аналіз частоти летальних випадків за всіма причинами не показав ніякої значущої різниці між прасутрелем та клопідогрелем в популяції всіх пацієнтів із ГКС. Застосування прасутрелю асоціювалося з 50 % зниженням тромбозу стента протягом 15-місячного періоду подальшого спостереження як для непокритих металевих стентів, так і для стентів із покриттям.

Незважаючи на зростання числа кровотеч на тлі терапії прасутрелем, аналіз комбінованої кінцевої точки в вигляді смерті з будь-якої причини, нелетального інфаркту міокарда, нелетального інсульту і не пов'язаної з аортокоронарним шунтуванням (АКШ) «великої» кровотечі, за класифікацією ТІМІ (ТІМІ-дослідна комісія з тромболізу при інфаркті міокарда) показав перевагу прасутреля в порівнянні з клопідогрелем.

У дослідженні за участю 720 азіатських пацієнтів з масою тіла від 60 кг і віком до 75 років із ЧКВ, які приймають АСК, показали вищий рівень інгібування тромбоцитів у групі прасутрелю порівняно з клопідогрелем (навантажувальна доза прасутрелю 60 мг, підтримуюча доза – 10 мг). У 30-місячному дослідженні за участю 9326 пацієнтів із НС/ІМ БП ST на тлі прийому АСК без реваскуляризації (незареєстровані показання) прасутрель несуттєво знизив показник частоти складеної кінцевої точки кардіоваскулярної смерті, ІМ або інсульту порівняно з клопідогрелем. Частота великих кровотеч ТІМІ була подібною в групі прасутрелю та клопідогрелю. Пацієнти віком від 75 років або з масою тіла до 60 кг приймали 5 мг прасутрелю. Пацієнти віком до 75 років та з масою тіла > 60 кг отримували 10 мг прасутрелю.

Не було різниці між групою, що приймала 5 мг прасутрелю та 75 мг клопідогрелю у кардіоваскулярних наслідках. Частота великих кровотеч ТІМІ була подібною у пацієнтів, які отримували 5 мг прасутрелю, та пацієнтів, які отримували 75 мг клопідогрелю. Прасутрель 5 мг виявляв більший антитромбоцитарний ефект, ніж клопідогрель 75 мг. З обережністю застосовувати прасутрель пацієнтам віком ≥ 75 років та пацієнтам з масою тіла <60 кг.

У дослідженні за участю 4033 пацієнтів з ІМ БП ST із підвищеним рівнем тропоніну, яким була запланована коронарна ангіографія з наступною ЧКВ протягом 2 – 48 годин після рандомізації, пацієнти, які отримували навантажувальну дозу 30 мг прасутрелю в середньому за 4 години до коронарної ангіографії з наступною дозою 30 мг під час ЧКВ, мали підвищений ризик виникнення не пов'язаних з АКШ перипроцедурних кровотеч і не мають переваг порівняно із застосуванням 60 мг прасутрелю на момент ЧКВ. Зокрема, прасутрель значно не знизив частоту складеної кінцевої точки кардіоваскулярної смертності, інфаркту міокарда, інсульту, з ургентною реваскуляризацією або застосуванням інгібітору глікопротеїну (GP) IIb/IIIa, через 7 днів після рандомізації у пацієнтів, які отримували прасутрель до коронарної ангіографії порівняно з пацієнтами, які отримували повну дозу під час проведення ЧКВ; частота ключових показників безпеки, великих кровотеч ТІМІ (пов'язаних та не пов'язаних з АКШ) через 7 днів була значно вища у пацієнтів, які отримували прасутрель до коронарної ангіографії порівняно з пацієнтами, які отримували повну навантажувальну дозу прасутрелю під час проведення ЧКВ. Таким чином, пацієнтам із НС/ІМ БП ST, яким коронарна ангіографія проводиться протягом 48 годин, навантажувальну дозу слід вводити під час проведення ЧКВ.

Педіатрична популяція

У дослідженні вивчали застосування прасутрелю (n=171) порівняно з плацебо (n=170) у пацієнтів віком від 2 до 18 років із серповидноклітинною анемією для зменшення вазооклюзійного кризу у дослідженні III фази. Дослідження не відповідало жодній із первинних або вторинних кінцевих точок. Загалом, нових результатів безпеки не було визначено для прасутрелю (як монотерапії у цій групі пацієнтів).

Фармакокінетика.

Прасутрель є проліками і швидко метаболізується *in vivo* до активних і неактивних метаболітів. Площа під фармакокінетичною кривою «концентрація–час» (AUC) характеризується середньою і низькою варіабельністю всередині популяції (27 %) і у окремого пацієнта (19 %). Фармакокінетичні параметри прасутреля схожі у здорових добровольців, пацієнтів зі стабільним перебігом атеросклеротичного процесу і пацієнтів, які перенесли ЧКВ.

Всмоктування

При прийомі внутрішньо прасутрель швидко всмоктується і метаболізується. Час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) активного метаболіту в сироватці крові досягається

приблизно через 0,5 години після прийому. AUC активного метаболіту збільшується прямо пропорційно терапевтичній дозі препарату.

У здорових добровольців жирна і висококалорійна їжа не впливає на AUC активного метаболіту, але $C_{\max}$ зменшується на 49 %, а $T_{\max}$ збільшується від 0,5 до 1,5 год. Прийом навантажувальної дози препарату натщесерце може забезпечувати більш швидкий початок дії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

Зв'язування активного метаболіту прасутрелю зі сироватковим альбуміном людини становить 98 %.

Метаболізм

Прасутрель не визначається у плазмі крові після прийому внутрішньо. Прасутрель швидко гідролізується в кишечнику в тіолактон, який потім перетворюється в активний метаболіт, в основному, із ферментами цитохрому P450, такими як CYP3A4 і CYP2B6, і меншою мірою із ферментами CYP2C9 і CYP2C19. Активний метаболіт перетворюється в два неактивних метаболіти шляхом S-метилування або кон'югації з цистеїном.

У здорових добровольців, пацієнтів зі стабільним перебігом атеросклеротичного процесу і пацієнтів, які перенесли ЧКВ, які приймали прасутрель, не виявлено впливу генетичних варіацій із ферментів CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 або CYP3A5 на фармакокінетичні параметри прасутрелю або пригнічення агрегації тромбоцитів.

Виведення

Приблизно 68 % прасутрелю виводиться з сечею і приблизно 27 % з калом у вигляді неактивних метаболітів. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) активного метаболіту становить приблизно 7,4 години (інтервал від 2 до 15 годин).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Проведене дослідження показує, що у здорових добровольців віком від 20 до 80 років фармакокінетика прасутрелю або інгібування агрегації тромбоцитів не залежать від віку пацієнтів. AUC активного метаболіту на 19 % вище у літніх пацієнтів (віком від 75 років) порівняно з пацієнтами молодше 75 років. Прасутрель слід з обережністю застосовувати пацієнтам віком від 75 років через потенційний ризик кровотечі в цій популяції (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

У дослідженні за участю пацієнтів зі стабільним перебігом атеросклеротичного процесу AUC активного метаболіту в пацієнтів віком від 75 років при прийомі 5 мг прасутрелю приблизно вдвічі менше, ніж у пацієнтів віком від 65 років, які приймали 10 мг прасутрелю, при цьому в пацієнтів, які приймали 5 мг прасутрелю, знижувалась його антиагрегантна дія.

Печінкова недостатність. Для пацієнтів із легким та помірним ступенем печінкової недостатності (клас A і B за шкалою Чайлда-П'ю) корекція дози не потрібна. Фармакокінетика прасутрелю і його інгібуюча дія на агрегацію тромбоцитів подібні у пацієнтів з легким та помірним ступенем печінкової недостатності і здорових добровольців. Фармакокінетика і фармакодинаміка прасутрелю у пацієнтів з тяжким ступенем печінкової недостатності (клас C за шкалою Чайлда-П'ю) не вивчалися. Прийом прасутрелю таким пацієнтам протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність. Для пацієнтів із нирковою недостатністю, включаючи пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю (ТНН), корекція дози не потрібна. Фармакокінетика прасутрелю і його інгібуюча дія на агрегацію тромбоцитів подібні у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (ШКФ 30-50 мл/хв/1,73 м² площі поверхні тіла) і у здорових добровольців. Інгібування агрегації тромбоцитів, спричинене прасутрелем, також можна було порівняти у пацієнтів з ТНН, які потребують проведення гемодіалізу, і у здорових добровольців, незважаючи на те, що у пацієнтів з ТНН $C_{\max}$ і AUC активного метаболіту зменшувалися на 51 % і 42 % відповідно.

Маса тіла. AUC активного метаболіту прасутрелю приблизно на 30-40 % більше у здорових добровольців і пацієнтів з масою тіла менше 60 кг порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥ 60 кг.

Етнічна належність. У клінічних фармакологічних дослідженнях AUC активного метаболіту (з урахуванням маси тіла) приблизно на 19 % вище у осіб монголоїдної раси

порівняно з представниками європеїдної раси. Відмінностей між особами китайської, японської та корейської національності виявлено не було. У представників негроїдної раси й осіб латиноамериканського походження експозиція порівнянна з такою в осіб європеїдної раси. Корекції дози з урахуванням етнічної належності не потрібно.

Стать. У здорових добровольців і пацієнтів параметри фармакокінетики прасугрелю не відрізняються у чоловіків і жінок.

Діти і підлітки віком до 18 років. Фармакокінетика і фармакодинаміка прасугрелю у дітей і підлітків не вивчалися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Прасугрель у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показаний для запобігання атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів із гострим коронарним синдромом, тобто нестабільна стенокардія (НС), інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (ІМ БП ST) або інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (ІМ ЗП ST), яким проводиться первинне або відстрочене черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ).

Лікарський засіб Саграда® 10 мг застосовується дорослим з масою тіла більше 60 кг та віком до 75 років.

Для отримання додаткової інформації, див. розділ «Фармакологічні властивості».

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Активна кровотеча.

Інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі.

Тяжка печінкова недостатність (клас С за Чайлдом-П'ю).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Варфарин. Одночасне застосування прасугрелю з похідними кумарину, крім варфарину, не вивчалось. Через потенційно підвищений ризик кровотеч варфарин (або інші похідні кумарину) і прасугрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Взаємодія з НПЗЗ (тривале застосування) не вивчалася. Через потенційно підвищений ризик кровотеч НПЗЗ (тривале застосування), включаючи інгібітори ЦОГ-2 і прасугрель, слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Прасугрель може застосовуватися одночасно з лікарськими засобами, які метаболізуються ферментами цитохрому Р450 (включаючи статини), або з лікарськими засобами, які є індукторами або інгібіторами ферментів Р450. Прасугрель також можна застосовувати одночасно з АСК, гепарином, дигоксином і лікарськими засобами, що підвищують рН шлунка, включаючи блокатори протонної помпи та блокатори H₂-рецепторів. Хоча прасугрель і не вивчався у дослідженнях специфічних взаємодій, у 3-й фазі клінічних випробувань його вводили спільно з низькомолекулярними гепаринами, бівалірудином та інгібіторами GР ІІb/ІІІа (інформація щодо типу використовуваного інгібітора GР ІІb/ІІІа відсутня) без доказів клінічно значущих несприятливих взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на прасугрель

АСК. Прасугрель слід приймати спільно з АСК. Хоча при фармакодинамічній взаємодії з АСК можливий підвищений ризик кровотечі, ефективність і безпеку застосування прасугрелю продемонстровано у пацієнтів, які приймали прасугрель спільно з АСК.

Гепарин. Одноразове в/в введення болюсної дози нефракціонованого гепарину (100 ОД/кг) істотно не змінює прасугрель-опосередкованого інгібування агрегації тромбоцитів. Також прасугрель суттєво не змінює вплив гепарину на коагуляцію. Таким чином, обидва лікарських засоби можна застосовувати спільно. Підвищений ризик розвитку кровотечі можливий при одночасному застосуванні прасугрелю з гепарином.

Статини. Аторвастатин (80 мг/добу) не змінював фармакокінетику прасутрелю і прасутрель-опосередковане інгібування агрегації тромбоцитів. Отже, не передбачається впливу статинів, що є субстратами CYP3A, на фармакокінетику прасутрелю або прасутрель-опосередковане інгібування агрегації тромбоцитів.

Лікарські засоби, що підвищують рН шлунка. Щоденне спільне застосування ранітидину (блокатор H₂-рецепторів) або лансопризолу (блокатора протонної помпи) не змінювало AUC і T_{max} активного метаболіту прасутрелю, але знижувало C_{max} на 14 % і 29 % відповідно. У фазі 3 клінічного дослідження прасутрель вводили незалежно від спільного введення блокатора протонного насоса або блокатора H₂-рецептора. Введення навантажувальної дози прасутрелю 60 мг без одночасного застосування блокаторів протонної помпи може забезпечити найбільш швидкий початок дії.

Інгібітори CYP3A. Кетоконазол (400 мг/добу), селективний і потужний інгібітор CYP3A4 і CYP3A5, не впливав на прасутрель-опосередковане інгібування агрегації тромбоцитів або AUC і T_{max} активного метаболіту прасутрелю, але зменшував C_{max} на 34 % до 46 %. Отже, інгібітори CYP3A, такі як протигрибкові препарати, похідні азолу, інгібітори протеази ВІЛ, кларитроміцин, телітроміцин, верапаміл, дилтіазем, індинавір, ципрофлоксацин і грейпфрутовий сік, не повинні мати істотного впливу на фармакокінетику активного метаболіту.

Індуктори цитохромів P450. Рифампіцин (600 мг/добу), потужний індуктор CYP3A і CYP2B6 і індуктор CYP2C9, CYP2C19 і CYP2C8, суттєво не змінює фармакокінетику прасутрелю. Отже, відомі індуктори CYP3A, такі як рифампіцин, карбамазепін та інші індуктори цитохромів P450, як очікується, не будуть суттєво впливати на фармакокінетику активного метаболіту.

Морфін та інші опіоїди. Затримка і зниження дії пероральних інгібіторів P2Y₁₂, включаючи прасутрель і його активний метаболіт, спостерігається у пацієнтів із ГКС, які отримували морфін. Ця взаємодія може бути пов'язана зі зниженням моторики шлунково-кишкового тракту і може бути застосована до інших опіоїдів. Клінічна значущість невідома, але доступні дані вказують на можливість зниження ефективності прасутрелю при спільному застосуванні з морфіном. У пацієнтів з ГКС при необхідності призначення морфіну, і у яких швидке інгібування P2Y₁₂ вважається критичним, необхідно розглянути застосування парентерального інгібітора P2Y₁₂.

Вплив прасутрелю на інші лікарські засоби

Дигоксин. Прасутрель не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику дигоксину.

Лікарські засоби, які метаболізуються CYP2C9. Прасутрель не пригнічує CYP2C9, оскільки він не впливав на фармакокінетику S-варфарину. Через потенційно підвищений ризик кровотечі варфарин і прасутрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, які метаболізуються CYP2B6. Прасутрель є слабким інгібітором CYP2B6. У здорових добровольців прасутрель знижував вплив гідроксибупропіону, CYP2B6-опосередкованого метаболіту бупропіону, на 23 %. Цей ефект, ймовірно, буде представляти клінічну проблему тільки при застосуванні прасутрелю спільно з лікарськими засобами, для яких CYP2B6 є єдиним метаболічним шляхом і які мають вузьке терапевтичне вікно (наприклад, циклофосфамід, ефавіренз).

Особливості застосування.

Ризик кровотечі

У 3 фазі клінічних досліджень (TRITON) ключовими критеріями виключення були підвищений ризик кровотечі; анемія; тромбоцитопенія; патологічні внутрішньочерепні утворення в анамнезі. Пацієнти з ГКС, які перенесли ЧКВ, які застосовували прасутрель та АСК, показали підвищений ризик великих і малих кровотеч відповідно до системи класифікації TIMI. Таким чином, застосування прасутрелю у пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі слід розглядати тільки тоді, коли користь від запобігання ішемічних подій перевищує ризик серйозних кровотеч. Це стосується таких груп пацієнтів:

- віком від 75 років (див. нижче);

- зі схильністю до кровотечі (наприклад, через недавню травму, недавню операцію, недавню або рецидивуючу шлунково-кишкову кровотечу або активну виразкову хворобу);
- з масою тіла <60 кг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). У цих пацієнтів підтримуюча доза 10 мг не рекомендується; слід застосовувати підтримуючу дозу 5 мг;

- при одночасному прийомі лікарських засобів, які можуть збільшити ризик кровотеч, включаючи пероральні антикоагулянти, клопідогрель, НПЗЗ і фібринолітики.

У пацієнтів з активною кровотечею, яким необхідний реверс фармакологічного ефекту прасугрелю, може бути доцільним переливання тромбоцитів.

Застосування прасугрелю пацієнтам віком від 75 років, як правило, не рекомендується, і його слід застосовувати з обережністю і тільки після ретельної індивідуальної оцінки користь/ризик, запропонованої лікарем, який показує, що переваги від запобігання ішемічних подій переважають ризик серйозних кровотеч. У 3 фазі клінічних досліджень у цієї групи пацієнтів був вищий ризик кровотеч, у тому числі летальних, порівняно з пацієнтами віком до 75 років. Якщо необхідно, слід застосовувати більш низьку підтримуючу дозу (5 мг), підтримуюча доза 10 мг не рекомендується (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Терапевтичний досвід застосування прасугрелю обмежений у пацієнтів з нирковою недостатністю, включаючи пацієнтів з ТНН і в пацієнтів з помірною печінковою недостатністю. Ці пацієнти можуть мати підвищений ризик кровотечі. Тому прасугрель слід з обережністю застосовувати цим пацієнтам.

Пацієнтам слід повідомити, що може знадобитися більше часу, ніж зазвичай, щоб зупинити кровотечу, коли вони приймають прасугрель (у поєднанні з АСК), і що вони повинні повідомляти свого лікаря про будь-яку незвичну кровотечу (місце або тривалість).

Ризик кровотечі, пов'язаний із часом навантажувальної дози у пацієнтів з ІМ БП ST

У клінічному дослідженні пацієнтів з ІМ БП ST (дослідження ACCOAST), де пацієнтам планувалося проводити коронарну ангіографію протягом 2-48 годин після рандомізації, навантажувальна доза прасугрелю, призначена в середньому за 4 години до коронарної ангіографії, збільшила ризик розвитку великих і малих перипроцедурних кровотеч порівняно з навантажувальною дозою прасугрелю під час ЧКВ. Отже, пацієнтам із НС/ІМ БП ST, у яких коронарна ангіографія проводиться протягом 48 годин після надходження, навантажувальну дозу слід вводити під час ЧКВ. (див. розділи «Фармакодинаміка», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Хірургія

При плануванні хірургічних втручань або призначенні нових лікарських засобів пацієнти повинні повідомляти лікаря, в т.ч. стоматолога, про застосування прасугрелю.

Якщо пацієнту необхідне проведення планового хірургічного втручання й антиагрегантний ефект небажаний, слід припинити прийом прасугрелю за 7 днів до хірургічного втручання. У пацієнтів при проведенні АКШ може спостерігатися збільшення частоти (у 3 рази) і тяжкості кровотеч протягом 7 днів після відміни прасугрелю.

Користь і ризик при застосуванні прасугреля слід ретельно оцінювати для пацієнтів, у яких не була визначена коронарна анатомія і можливе проведення невідкладного АКШ.

Гіперчутливість, включаючи ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про випадки гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, у пацієнтів, які приймали прасугрель, в т.ч. у пацієнтів з реакцією гіперчутливості до інших тієнопіридинів в анамнезі.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)

Повідомлялося про виникнення ТТП на тлі лікування прасугрелем. ТТП - серйозне захворювання, яке може призвести до летального наслідку, тому потребує термінового лікування.

Лактоза

Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей препарат.

Морфін і інші опіоїди

Зниження ефективності прасугрелю спостерігалось у пацієнтів, які приймали прасугрель спільно з морфіном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічні дослідження за участю вагітних або жінок, які годують груддю не проводилися.

Вагітність

Дослідження на тваринах не виявили прямого негативного впливу на перебіг вагітності, ембріональний або постнатальний розвиток. Прасугрель можна призначати під час вагітності, тільки якщо потенційна користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю

Невідомо, чи виділяється прасугрель у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали виведення з організму прасугрелю у грудне молоко. У період грудного вигодовування застосування препарату не рекомендовано.

Фертильність

Прасугрель не чинить ніякого впливу на фертильність самців і самок шурів при пероральному застосуванні в дозі, що у 240 разів перевищує рекомендовану добову підтримуючу дозу для людини (в перерахуванні на мг/м²).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не встановлено впливу прасугреля на здатність керувати транспортними засобами і механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Прийом прасугрелю починають з одноразового прийому навантажувальної дози 60 мг. Далі щодня приймають підтримуючу дозу 10 мг. Пацієнти з НС/ІМ БП ST, яким проводиться коронарна ангіографія протягом 48 годин після госпіталізації, повинні приймати навантажувальну дозу тільки під час проведення ЧКВ. Пацієнти, які приймають прасугрель, також повинні щодня приймати АСК (75-325 мг/добу).

У пацієнтів із ГКС, яким було проведено ЧКВ, передчасне припинення терапії будь-якими антиагрегантами, включаючи прасугрель, може привести до підвищеного ризику тромбозу, інфаркту міокарда або смерті внаслідок основного захворювання. Рекомендується продовжувати лікування до 12 місяців, якщо не виникнуть показання для відміни прасугрелю.

Лікарський засіб у даному дозуванні не застосовується пацієнтам віком від 75 років.

Лікарський засіб у даному дозуванні не застосовується пацієнтам з масою тіла менше 60 кг.

Ниркова недостатність.

Корекція дози не потрібна пацієнтам із нирковою недостатністю, включаючи пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності. Досвід застосування прасугреля пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений.

Печінкова недостатність.

Корекція дози не потрібна пацієнтам з легким та помірним ступенем печінкової недостатності (клас А і В за Чайлдом-П'ю). Є обмежений досвід застосування у пацієнтів з легким та помірним ступенем порушення функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»). Прасугрель протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за Чайлдом-П'ю).

Спосіб застосування.

Препарат приймають внутрішньо, незалежно від вживання їжі. Неприпустимо ламати таблетку перед прийомом. Прийом навантажувальної дози прасугрелю 60 мг натщесерце може забезпечити найбільш швидкий початок дії.

Діти.

Безпеку і ефективність застосування прасугрелю у дітей молодше 18 років не встановлено.

Передозування.

Симптоми: можливе збільшення часу кровотечі і пов'язані з цим ускладнення.

Лікування: інформації щодо оборотності фармакологічного ефекту прасугрелю немає, проте, якщо потрібне термінове зменшення часу кровотечі, може бути проведено переливання тромбоцитарної маси та/або інших препаратів крові.

Побічні реакції.

Безпека у пацієнтів із гострим коронарним синдромом, які перенесли ЧКВ, була оцінена в одному контрольованому клопідогрелем дослідженні (TRITON), в якому 6741 пацієнт отримували прасугрель (60 мг навантажувальної дози і 10 мг 1 раз на добу підтримуючої дози) в середньому протягом 14,5 місяців (5802 пацієнти лікувалися більше 6 місяців, 4136 пацієнтів лікувалися більше 1 року). Частота відміни досліджуваного препарату через небажані явища склала 7,2 % для прасугрелю і 6,3 % для клопідогрелю. Кровотеча була найпоширенішою побічною реакцією для обох препаратів, що призвело до припинення прийому препарату (2,5 % для прасугрелю і 1,4 % для клопідогрелю).

Кровотечі

Кровотечі, не пов'язані з АКШ

Частота кровотеч не пов'язаних з АКШ, показана у дослідженні TRITON (таблиця 1). Частота виникнення великих кровотеч TIMI, які не пов'язані з АКШ, включаючи кровотечі, що загрожують життю, та летальні, а також TIMI малі кровотечі була достовірно вища у пацієнтів, які отримували лікування прасугрелем порівняно з клопідогрелем у пацієнтів з НС/ІМ БП ST та у АСК популяції. Суттєвої різниці не спостерігалось у популяції пацієнтів з ІМ ЗП ST. Найпоширенішими були спонтанні кровотечі шлунково-кишкового тракту (1,7 % у групі прасугрелю та 1,3 % - у групі клопідогрелю); найчастіше місцем спровокованої кровотечі було місце пункції артерії (показник 1,3 % у групі прасугрелю та 1,2 % у групі клопідогрелю).

Частота ускладнень і кровотеч^а, не пов'язаних з АКШ (% пацієнтів):

Таблиця 1

Побічна реакція	Всі ГКС		НС/ ІМ БП ST		ІМ ЗП ST	
	Прасугрель ^Б + АСК (N=6741)	Клопідогрель ^б + АСК (N=6716)	Прасугрель ^Б + АСК (N=5001)	Клопідогрель ^б + АСК (N=4980)	Прасугрель ^Б + АСК (N=1740)	Клопідогрель ^б + АСК (N=1736)
TIMI великі кровотечі ^В	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Кровотечі, що загрожують життю ^Г	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Летальні	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Симптоматичні ВЧК ^Д	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Кровотечі, що потребують інотропів	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Кровотечі, що потребують хірургічного втручання	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Кровотечі, що потребують переливання (≥ 4 одиниць)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8

ТІМІ малі кровотечі ^с	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6
----------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

- а – Зафіксовані випадки, визначені за критеріями класифікації ТІМІ-дослідної комісії з тромболізу при інфаркті міокарда.
- б – При необхідності, застосовувалася інша стандартна терапія. У клінічних дослідженнях 3 фази всі пацієнти відповідно до протоколу також приймали АСК.
- в – Будь-який внутрішньочерепний крововилив або кровотеча з наявністю клінічних проявів, що супроводжується зниженням гемоглобіну ≥ 5 г/дл.
- г – Кровотечі, що загрожують життю - підгрупа великих кровотеч за класифікацією ТІМІ, яка в т.ч. включає види кровотеч, представлених нижче. Пацієнти можуть бути зараховані більш ніж до однієї групи.
- д – Внутрішньочерепна кровотеча (ВЧК).
- е – Кровотечі з наявністю клінічних проявів, що супроводжується зниженням гемоглобіну на ≥ 3 г/дл, але < 5 г/дл.

У пацієнтів старше 75 років частота великих і малих кровотеч за класифікацією ТІМІ, не пов'язаних з АКШ, була наступна:

Таблиця 2

Вік	Прасутрель 10 мг	Клопідогрель 75 мг
≥ 75 років (N=1785) *	9,0 % (1,0 % летальні)	6,9 % (0,1 % летальні)
< 75 років (N=11672) *	3,8 % (0,2 % летальні)	2,9 % (0,1 % летальні)
< 75 років (N=7180) **	2,0 % (0,1 % летальні) ^a	1,3 % (0,1 % летальні)
	Прасутрель 5 мг	Клопідогрель 75 мг
≥ 75 років (N=2060) **	2,6 % (0,3 % летальні)	3,0 % (0,5 % летальні)

* Дослідження TRITON у пацієнтів із ГКС, які перенесли ЧКВ.

** Дослідження TRILOGY-ACS у пацієнтів, які не перенесли ЧКВ:

^a 10 мг прасутрелю; 5 мг прасутрелю, якщо маса тіла < 60 кг.

Пацієнти < 60 кг

Частота великих і малих кровотеч за класифікацією ТІМІ, не пов'язаних з АКШ:

Таблиця 3

Маса тіла	Прасутрель 10 мг	Клопідогрель 75 мг
< 60 кг (N=664) *	10,1% (0% летальні)	6,5% (0,3% летальні)
≥ 60 кг (N=12672) *	4,2% (0,3% летальні)	3,3% (0,1% летальні)
≥ 60 кг (N=7845) **	2,2% (0,2% летальні)	1,6% (0,2% летальні)
	Прасутрель 5 мг	Клопідогрель 75 мг
< 60 кг (N=1391) **	1,4% (0,1% летальні)	2,2% (0,3% летальні)

* Дослідження TRITON у пацієнтів із ГКС, які перенесли ЧКВ.

** Дослідження TRILOGY-ACS у пацієнтів, які не перенесли ЧКВ:

10 мг прасутрелю; прасутрелю 5 мг, якщо ≥ 75 років.

Пацієнти з масою тіла ≥ 60 кг і старше 75 років

У пацієнтів ≥ 60 кг і віком до 75 років не пов'язані з АКШ періоди великої або малої кровотечі ТІМІ становили 3,6 % для прасутрелю і 2,8 % для клопідогрелю; частота летальних кровотеч становила 0,2 % для прасутрелю і 0,1 % для клопідогрелю.

АКШ-пов'язані кровотечі

У фазі 3 клінічних випробувань 437 пацієнтам було проведено АКШ. Частота, пов'язана з АКШ великих чи малих кровотеч за шкалою ТІМІ у цих пацієнтів, склала 14,1 % у групі прасутрелю і 4,5% в групі клопідогрелю. Більш високий ризик виникнення кровотеч у пацієнтів, які отримували прасутрель, зберігався до 7 днів після введення останньої дози досліджуваного препарату. Для пацієнтів, які отримали тієнопіридини протягом 3 днів до АКШ, частота великої чи малої кровотечі ТІМІ була 26,7 % (12 із 45 пацієнтів) у групі прасутрелю, порівняно з 5,0 % (3 із 60 пацієнтів) у групі клопідогрелю. Для пацієнтів, які отримали останню дозу тієнопіридину за 4-7 днів до АКШ, частота знизилася до 11,3 % (9 із 80 пацієнтів) у групі прасутрелю і 3,4 % (3 із 89 пацієнтів) у групі клопідогрелю.

Для пацієнтів, які отримали останню дозу тієнопіридину більше ніж за 7 днів до АКШ, частоти кровотеч, пов'язаних з АКШ, що спостерігалися, були однаковими у групах лікування.

Кровотечі, пов'язані в часі з навантажувальною дозою у пацієнтів з ІМ БП ST

У клінічному дослідженні пацієнтів з ІМ БП ST (дослідження ACCOAST), де пацієнтам призначали коронарну ангіографію протягом 2-48 годин після рандомізації, пацієнтам давали навантажувальну дозу 30 мг в середньому за 4 години до коронарної ангіографії з подальшим навантаженням 30 мг під час ЧКВ. Така схема призначення мала підвищений ризик перипроцедурної кровотечі (не пов'язані з АКШ), і не мала ніякої додаткової користі порівняно з пацієнтами, які отримували навантажувальну дозу 60 мг під час ЧКВ (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Частота кровотеч за шкалою ТІМІ не пов'язаних з АКШ через 7 днів для пацієнтів була наступною:

Таблиця 4

Побічні реакції	Прасургрель перед коронарною ангіографією ^a (N=2037), %	Прасургрель на момент ЧКВ ^a (N=1996), %
ТІМІ велика кровотеча ^b	1,3	0,5
Кровотечі, що загрожують життю ^c	0,8	0,2
Летальні	0,1	0,0
Симптоматичні ВЧК ^d	0,0	0,0
Кровотечі, що потребують інотропів	0,3	0,2
Кровотечі, що потребують хірургічного втручання	0,4	0,1
Кровотечі, що потребують переливання (≥4 одиниць)	0,3	0,1
ТІМІ малі кровотечі ^e	1,7	0,6

a При необхідності застосовувалася інша стандартна терапія. У клінічних дослідженнях 3 фази всі пацієнти відповідно до протоколу також приймали АСК.

b Будь-який внутрішньочерепний крововилив або будь-яка клінічно явна кровотеча, пов'язана з падінням гемоглобіну ≥5 г/дл.

c Кровотечі, що загрожують життю, підгрупа великих кровотеч за класифікацією ТІМІ, яка в т.ч. включає види кровотеч, представлені нижче. Пацієнти можуть бути зараховані більше ніж до однієї групи.

d ВЧК – внутрішньочерепний крововилив.

e Кровотечі з наявністю клінічних проявів, що супроводжуються зниженням гемоглобіну на ≥3 г/дл, але <5 г/дл.

Зведена таблиця побічних реакцій

У таблиці 5 наведена інформація про геморагічні і негеморагічні побічні реакції (дослідження TRITON) або про ті, які були спонтанно зареєстровані, класифіковані за частотою і класом органів і систем. Частота визначена наступним чином:

дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – <1/10); нечасто (≥ 1/1000 – <1/100);

рідко (≥ 1/10000 – <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (не може бути оцінено за наявними даними).

Геморагічні і негеморагічні побічні реакції

Таблиця 5

Клас органів і систем	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
З боку крові і лімфатичної системи	анемія		тромбоцитопенія	тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) – див.

				розділ «Особливості застосування»
З боку імунної системи		гіперчутливість, включаючи ангіоневротичний набряк		
З боку органу зору		крововилив в око		
З боку судин	гематома			
З боку дихальної системи, грудної клітини і середостіння	носова кровотеча	кровохаркання		
Шлунково-кишкові розлади	шлунково-кишкові кровотечі	заочеревинна кровотеча, ректальна кровотеча, наявність незміненої крові в калі, кровотеча з ясен		
З боку шкіри і підшкірної клітковини	висипання, екхімоз			
З боку нирок і сечовивідних шляхів	гематурія			
Загальні розлади і розлади в місці введення	гематома в місці пункції судин, крововилив у місці пункції			
Травми, отруєння і процедурні ускладнення	контузія	постпроцедурна кровотеча	підшкірна гематома	

У пацієнтів з ТІА або інсультом в анамнезі або без нього частота виникнення інсульту в фазі 3 клінічного випробування була наступною (див. розділ «Особливості застосування»):

ТІА або інсульт в анамнезі	Прасугрель	Клопідогрель
Так (N=518)	6,5 % (2,3 % ВЧК*)	1,2 % (0 % ВЧК*)
Ні (N=13090)	0,9 % (0,2 % ВЧК*)	1,0 % (0,3 % ВЧК*)

ВЧК – внутрішньочерепний крововилив.

Повідомлення про небажані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток в блістері, по 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторіус Лесві, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Авда. де Барселона, 69, Сант Жоан Деспі, Барселона, 08970, Іспанія

Дата останнього перегляду.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

САГРАДА®
SAGRADA

Состав:

действующее вещество: прасутрель;

1 таблетка содержит прасутреля 10 мг;

вспомогательные вещества: кросповидон (тип А), лактоза, моногидрат, натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая (Е 460), сахарозы стеарат.

Смесь для покрытия: Opadry II 32K230012 Orange*

* - сухая смесь для покрытия содержит: гипромелозу (Е 464) (гидроксипропилметилцеллюлозу), лактозу, моногидрат, титана диоксид (Е 171), триацетин (Е 1518), тальк, железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы с двояковыпуклой поверхностью с надписью «F2» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа. Антитромботические препараты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, за исключением гепарина. Прасутрель.

Код АТХ В01АС22.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

Прасутрель является ингибитором активации и агрегации тромбоцитов посредством необратимого связывания его активного метаболита с рецепторами АДФ класса P2Y₁₂ на тромбоцитах. Поскольку тромбоциты участвуют в развитии атеросклеротических осложнений, ингибирование их функции способствует уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений (таких как инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сердечно-сосудистого заболевания).

У 89 % здоровых добровольцев и пациентов с атеросклеротическим поражением артерий через 1 час после приема 60 мг нагрузочной дозы прасутреля достигается не менее чем 50 % ингибирования агрегации тромбоцитов. После 3-5 дней приема прасутреля в поддерживающей дозе 10 мг/сут (после предшествующего приема нагрузочной дозы лекарственного препарата), т.е. в среднем равновесном состоянии, подавление агрегации тромбоцитов составляет около 70 %.

Агрегация тромбоцитов после окончания терапии прасутрелем постепенно возвращается к базовым значениям: в течение 7-9 дней после однократного приема нагрузочной дозы прасутреля 60 мг и в течение 5 дней после прекращения приема поддерживающей дозы в равновесном состоянии.

Данные о переходе с одного препарата на другой

При переводе на прасутрель после лечения клопидогрелем в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней наблюдается сходное или более высокое ингибирование агрегации тромбоцитов. В

исследовании у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), перевод с начальной нагрузочной дозы 600 мг клопидогреля или плацебо, принимаемых перед коронарографией, на 60 мг нагрузочной дозы prasugrel, принятого во время ЧКВ, приводит к сходному ингибированию агрегации тромбоцитов в течение 72 ч.

Эффективность и безопасность

Острый коронарный синдром (ОКС)

В клиническом исследовании с участием пациентов с ОКС с риском развития нестабильной стенокардии (НС)/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМ БП ST) и пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ СП ST), которым проводилось ЧКВ, сравнивались prasugrel и клопидогрель, принимаемые с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и другими лекарственными средствами, согласно стандартам лечения.

При этом пациенты, принимающие prasugrel (60 мг нагрузочная доза, с последующей суточной дозой 10 мг) или клопидогрель (300 мг нагрузочная доза, с последующей суточной дозой 75 мг), проходили лечение в среднем 14,5 месяцев с последующим наблюдением минимум в течение 6 месяцев. Пациенты получали АСК (от 75 до 325 мг 1 раз/сут). Критерий эффективности - время до первого случая нелетального инфаркта, нелетального инсульта или смерти от сердечно-сосудистой причины.

Анализ комбинированной конечной точки во всей популяции пациентов с ОКС (объединенная популяция с НС/ИМ БП ST и ИМ СП ST) показал статистически достоверное превосходство prasugrel в сравнении с клопидогрелем в группе пациентов с НС/ИМ БП ST ($p < 0,05$).

Все пациенты, принимавшие АСК

Prasugrel продемонстрировал большую эффективность сравнительно с клопидогрелем в снижении частоты наступления первичной комбинированной конечной точки так же, как и частоты вторичных конечных точек, включая тромбоз стента. Преимущество prasugrel наблюдалось в течение первых 3 дней и сохранялось до конца исследования. Превосходящая эффективность сопровождалась увеличением частоты «больших» кровотечений (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»). Эффективность prasugrel не зависела от возраста, пола, массы тела, географического региона, сопутствующей терапии, включая гепарин, бивалирудин, в/в ингибиторы GPIIb/IIIa, гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ и дозировки АСК (от 75 до 325 мг 1 раз/сут). Prasugrel ассоциировался с более низкой частотой кардиоваскулярной смерти, нелетального инфаркта миокарда или нелетального инсульта по сравнению с клопидогрелем, независимо от базовых характеристик, таких как возраст, пол, масса тела, географический регион, использования GPIIb/IIIa ингибиторов и тип стента. Польза определялась прежде всего значительным снижением летального инфаркта миокарда.

Преимущества терапии prasugrel проявлялись в значительном снижении частоты нелетального инфаркта миокарда. У пациентов с диабетом наблюдалось также значительное снижение частоты первичной и всех вторичных комбинированных конечных точек (нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистой причины). Наблюдаемые преимущества prasugrel менее выражены у пациентов в возрасте 75 лет и старше, чем у пациентов в возрасте до 75 лет (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы», «Особенности применения» и «Побочные реакции»). Для пациентов с диабетом, ИМ СП ST, повышенным риском тромбоза стента или с рецидивами заболевания, входящих в группу пациентов в возрасте от 75 лет, преимущество prasugrel более выражено. Во всей популяции пациентов с ОКС анализ по каждой вторичной конечной точке показал значительное преимущество prasugrel в сравнении с клопидогрелем по частоте развития таких событий, как выявленный или возможный тромбоз стента в конце исследования, смерть от сердечно-сосудистой причины, нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный инсульт, экстренная реваскуляризация целевого сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация по причине коронарно-ишемических событий до окончания исследования.

Анализ частоты летальных случаев по всем причинам не показал никакой значимой разницы между prasugrel и клопидогрелем в популяции всех пациентов с ОКС. Применение prasugrel ассоциировалось с 50 % снижением тромбоза стента в течение 15-месячного

периода последующего наблюдения, как для непокрытых металлических стентов, так и для стентов с покрытием.

Несмотря на рост числа кровотечений на фоне терапии прасутрелем, анализ комбинированной конечной точки в виде смерти по любой причине, нелетального инфаркта миокарда, нелетального инсульта и не связанного с аортокоронарным шунтированием (АКШ) «большого» кровотечения по классификации TIMI (TIMI-исследовательская комиссия по тромболизису при инфаркте миокарда) показал преимущество прасутреля в сравнении с клопидогрелем.

В исследовании с участием 720 азиатских пациентов с массой тела от 60 кг и возрастом до 75 лет с ЧКВ, принимающих АСК, показали более высокий уровень ингибирования тромбоцитов в группе прасутреля сравнительно с клопидогрелем (нагрузочная доза прасутреля 60 мг, поддерживающая доза – 10 мг). В 30-месячном исследовании с участием 9326 пациентов с НС/ИМ БП ST фоне приема АСК без реваскуляризации (незарегистрированные показания) прасутрель несущественно снизил показатель частоты составленной конечной точки кардиоваскулярной смерти, ИМ или инсульта по сравнению с клопидогрелем. Частота больших кровотечений TIMI были подобными в группе прасутреля и клопидогреля. Пациенты в возрасте от 75 лет или с массой тела до 60 кг принимали 5 мг прасутреля. Пациенты в возрасте до 75 лет и с массой тела > 60 кг получали 10 мг прасутреля.

Не было разницы между группой, принимавшей 5 мг прасутреля и 75 мг клопидогреля в кардиоваскулярных последствиях. Частота больших кровотечений TIMI были подобными у пациентов, получавших 5 мг прасутреля, и пациентов, получавших 75 мг клопидогреля. Прасутрель 5 мг имел больший антитромбоцитарный эффект, чем клопидогрель 75 мг. С осторожностью применять прасутрель пациентам в возрасте ≥ 75 лет и пациентам с массой тела <60 кг.

В исследовании с участием 4033 пациентов с ИМ БП ST с повышенным уровнем тропонина, которым была запланирована коронарная ангиография с последующей ЧКВ в течение 2 - 48 часов после рандомизации, пациенты, получившие нагрузочную дозу 30 мг прасутреля в среднем за 4 часа до коронарной ангиографии с последующей дозой 30 мг во время ЧКВ имели повышенный риск возникновения не связанных с АКШ перипроцедурных кровотечений и не имеют преимуществ по сравнению с применением 60 мг прасутреля на момент ЧКВ. В частности, прасутрель значительно не снизил частоту составленной конечной точки кардиоваскулярной смертности, инфаркта миокарда, инсульта, с urgentной реваскуляризацией или применением ингибитора гликопротеина (GP) IIb/IIIa, через 7 дней после рандомизации у субъектов, получавших прасутрель до коронарной ангиографии сравнению с пациентами, которые получали полную дозу при проведении ЧКВ; частота ключевых показателей безопасности, больших кровотечений TIMI (связанных и не связанных с АКШ) через 7 дней была значительно выше у субъектов, получавших прасутрель до коронарной ангиографии по сравнению с пациентами, которые получали полную нагрузочную дозу прасутреля при проведении ЧКВ. Таким образом, пациентам с НС/ИМ БП ST, которым коронарная ангиография проводится в течение 48 часов, нагрузочную дозу следует вводить при проведении ЧКВ.

Педиатрическая популяция

В исследовании изучали применение прасутреля (n=171) по сравнению с плацебо (n=170) у пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с серповидноклеточной анемией для уменьшения вазоокклюзионного кризиса в исследовании III фазы. Исследование не соответствовало ни одной из первичных или вторичных конечных точек. В общем, новых результатов безопасности не было определено для прасутреля (в качестве монотерапии в этой группе пациентов).

Фармакокинетика.

Прасутрель является пролекарством и быстро метаболизируется *in vivo* до активных и неактивных метаболитов. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) характеризуется средней и низкой вариабельностью внутри популяции (27 %) и у отдельного пациента (19 %). Фармакокинетические параметры прасутреля схожи у здоровых добровольцев, пациентов со стабильным течением атеросклеротического процесса и пациентов, перенесших ЧКВ.

Всасывание

При приеме внутрь прасутрель быстро всасывается и метаболизируется. Время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) активного метаболита в сыворотке крови достигается приблизительно через 0,5 ч после приема. AUC активного метаболита увеличивается прямо пропорционально терапевтической дозе препарата.

У здоровых добровольцев жирная и высококалорийная пища не влияет на AUC активного метаболита, но $C_{\max}$ уменьшается на 49 %, а $T_{\max}$ увеличивается от 0,5 до 1,5 ч. Прием нагрузочной дозы препарата натошак может обеспечивать более быстрое начало действия (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

Связывание активного метаболита прасутреля с сывороточным альбумином человека составляет 98 %.

Метаболизм

Прасутрель не определяется в плазме крови после приема внутрь. Прасутрель быстро гидролизуется в кишечнике в тиолактон, который затем превращается в активный метаболит в основном изоферментами цитохрома P450, такими как CYP3A4 и CYP2B6, и в меньшей степени изоферментами CYP2C9 и CYP2C19. Активный метаболит превращается в два неактивных метаболита путем S-метилирования или конъюгации с цистеином.

У здоровых добровольцев, пациентов со стабильным течением атеросклеротического процесса и пациентов, перенесших ЧКВ, принимавших прасутрель, не выявлено влияния генетических вариаций изоферментов CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A5 на фармакокинетические параметры прасутреля или подавление агрегации тромбоцитов.

Выведение

Примерно 68 % прасутреля выводится с мочой и около 27 % с калом в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) активного метаболита составляет около 7,4 ч (интервал от 2 до 15 ч).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. Проведенное исследование показывает, что у здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 80 лет фармакокинетика прасутреля или ингибирование агрегации тромбоцитов не зависит от возраста пациентов. AUC активного метаболита на 19 % выше у пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет) по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Прасутрель следует с осторожностью применять у пациентов в возрасте от 75 лет из-за потенциального риска кровотечения в этой популяции (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»). В исследовании с участием пациентов со стабильным течением атеросклеротического процесса AUC активного метаболита у пациентов в возрасте от 75 лет при приеме 5 мг прасутреля примерно вдвое меньше, чем у пациентов в возрасте от 65 лет, принимавших 10 мг прасутреля, при этом у пациентов, принимавших 5 мг прасутреля, снижалось его антиагрегантное действие.

Печеночная недостаточность. Для пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Фармакокинетика прасутреля и его ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов у пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности и здоровых добровольцев сопоставимы. Фармакокинетика и фармакодинамика прасутреля у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучались. Прием прасутреля таким пациентам противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Почечная недостаточность. Для пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), коррекции дозы не требуется. Фармакокинетика прасутреля и его ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов сходны у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и у здоровых добровольцев. Ингибирование агрегации тромбоцитов, вызванное прасутрелем, также было сопоставимо у пациентов с ТПН, нуждающихся в проведении гемодиализа, и у здоровых добровольцев, несмотря на то, что у пациентов с ТПН $C_{\max}$ и AUC активного метаболита уменьшались на 51 % и 42 % соответственно.

Масса тела. AUC активного метаболита прасугреля примерно на 30-40 % больше у здоровых добровольцев и пациентов с массой тела менее 60 кг по сравнению с пациентами с массой тела ≥ 60 кг.

Этническая принадлежность. В клинических фармакологических исследованиях AUC активного метаболита (с учетом массы тела) примерно на 19 % выше у лиц монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы. Различий между лицами китайской, японской и корейской национальности выявлено не было. У представителей негроидной расы и лиц латиноамериканского происхождения экспозиция сопоставима с таковой у лиц европеоидной расы. Коррекции дозы с учетом этнической принадлежности не требуется.

Пол. У здоровых добровольцев и пациентов параметры фармакокинетики прасугреля не отличаются у мужчин и женщин.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет. Фармакокинетика и фармакодинамика прасугреля у детей и подростков не изучались.

Клинические характеристики.

Показания.

Прасугрель в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) показан для предотвращения атеротромботических событий у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом, т.е. нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМ БП ST) или инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ СП ST), которым проводится первичное или отсроченное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Лекарственное средство Саграда® 10 мг применяется взрослым с массой тела более 60 кг и возрастом до 75 лет.

Для получения дополнительной информации, см. раздел «Фармакологические свойства».

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства.

Активное кровотечение.

Инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе.

Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Варфарин. Одновременный прием прасугреля с производными кумарина, кроме варфарина, не изучался. Из-за потенциального повышенного риска кровотечений варфарин (или другие производные кумарина) и прасугрель следует назначать с осторожностью (см. раздел «Особенности применения»).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Взаимодействие с НПВС (длительное применение) не изучалось. Из-за потенциально повышенного риска кровотечений, НПВС (длительное применение), включая ингибиторы ЦОГ-2 и прасугрель, следует назначать с осторожностью (см. раздел «Особенности применения»).

Прасугрель может применяться одновременно с лекарственными средствами, которые метаболизируются ферментами цитохрома P450 (включая статины), или с лекарственными средствами, которые являются индукторами или ингибиторами ферментов цитохрома P450. Прасугрель также можно применять одновременно с АСК, гепарином, дигоксином и лекарственными средствами, повышающими pH в желудке, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂-рецепторов. Хотя прасугрель и не изучался в исследованиях специфических взаимодействий, в 3-й фазе клинических испытаний его вводили совместно с низкомолекулярными гепаринами, бивалирудином и ингибиторами GP IIb/IIIa (информация о типе используемого ингибитора GP IIb/IIIa отсутствует) без доказательства клинически значимых неблагоприятных взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на прасугрель

АСК. Прасугрель следует принимать совместно с АСК. Хотя при фармакодинамическом взаимодействии с АСК возможен повышенный риск кровотечения, эффективность и

безопасность применения прасутреля продемонстрирована у пациентов, принимавших прасутрель совместно с АСК.

Гепарин. Однократное в/в введение болюсной дозы нефракционированного гепарина (100 ЕД/кг) существенно не изменяет прасутрель-опосредованного ингибирования агрегации тромбоцитов. Также прасутрель существенно не изменяет влияние гепарина на коагуляцию. Таким образом, оба лекарственных средства можно применять совместно. Повышенный риск развития кровотечения возможен при одновременном применении прасутреля с гепарином.

Статины. Аторвастатин (80 мг/сутки) не изменял фармакокинетику прасутреля и прасутрель-опосредованное ингибирование агрегации тромбоцитов. Следовательно, не предвидится влияния статинов, являющихся субстратами CYP3A, на фармакокинетику прасутреля или прасутрель-опосредованное ингибирование агрегации тромбоцитов.

Лекарственные средства, повышающие pH желудка. Ежедневное совместное применение ранитидина (блокатор H₂-рецепторов) или лансопризола (ингибитора протонной помпы) не изменяло AUC и T_{max} активного метаболита прасутреля, но снижало C_{max} на 14 % и 29 % соответственно. В фазе 3 клинического исследования прасутрель вводили независимо от совместного введения ингибитора протонного насоса или блокатора H₂-рецептора. Введение нагрузочной дозы прасутреля 60 мг без одновременного применения ингибиторов протонной помпы может обеспечить наиболее быстрое начало действия.

Ингибиторы CYP3A. Кетоконазол (400 мг/сутки), селективный и мощный ингибитор CYP3A4 и CYP3A5, не влиял на прасутрель-опосредованное ингибирование агрегации тромбоцитов или AUC и T_{max} активного метаболита прасутреля, но уменьшал C_{max} на 34 % до 46 %. Следовательно, ингибиторы CYP3A, такие как противогрибковые препараты, производные азола, ингибиторы протеазы ВИЧ, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтиазем, индинавир, ципрофлоксацин и грейпфрутовый сок, не должны оказывать существенного влияния на фармакокинетику активного метаболита.

Индукторы цитохромов P450. Рифампицин (600 мг/сутки), мощный индуктор CYP3A и CYP2B6 и индуктор CYP2C9, CYP2C19 и CYP2C8, существенно не изменяет фармакокинетику прасутреля. Следовательно, известные индукторы CYP3A, такие как рифампицин, карбамазепин и другие индукторы цитохромов P450, как ожидается, не будут оказывать существенное влияние на фармакокинетику активного метаболита.

Морфин и другие опиоиды. Задержка и снижение действия пероральных ингибиторов P2Y₁₂, включая прасутрель и его активный метаболит, наблюдается у пациентов с ОКС, получавших морфин. Это взаимодействие может быть связано со снижением моторики желудочно-кишечного тракта и может быть применимо к другим опиоидам. Клиническая значимость неизвестна, но доступные данные указывают на возможность снижения эффективности прасутреля при совместном применении с морфином. У пациентов с ОКС при необходимости назначения морфина, и у которых быстрое ингибирование P2Y₁₂ считается критическим, необходимо рассмотреть применение парентерального ингибитора P2Y₁₂.

Влияние прасутреля на другие лекарственные средства

Дигоксин. Прасутрель не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина.

Лекарственные средства, которые метаболизируются CYP2C9. Прасутрель не ингибирует CYP2C9, поскольку он не влиял на фармакокинетику S-варфарина. Из-за потенциально повышенного риска кровотечения варфарин и прасутрель следует назначать с осторожностью (см. раздел «Особенности применения»).

Лекарственные средства, которые метаболизируются CYP2B6. Прасутрель является слабым ингибитором CYP2B6. У здоровых добровольцев прасутрель снижал воздействие гидроксипропиона, CYP2B6-опосредованного метаболита бупропиона, на 23 %. Этот эффект, вероятно, будет представлять клиническую проблему только при применении прасутреля совместно с лекарственными средствами, для которых CYP2B6 является единственным метаболическим путем и которые имеют узкое терапевтическое окно (например, циклофосфамид, эфавиренз).

Особенности применения.

Риск кровотечения

В 3 фазе клинических исследований (TRITON) ключевыми критериями исключения были повышенный риск кровотечения; анемия; тромбоцитопения; патологические внутричерепные образования в анамнезе. Пациенты с ОКС, перенесшие ЧКВ, получавшие прасутрель и АСК, показали повышенный риск серьезных и незначительных кровотечений в соответствии с системой классификации ТМТ. Таким образом, применение прасутреля у пациентов с повышенным риском кровотечения следует рассматривать только тогда, когда польза от предотвращения ишемических событий превышает риск серьезных кровотечений. Это касается таких групп пациентов:

- в возрасте от 75 лет (см. ниже);
- со склонностью к кровотечению (например, из-за недавней травмы, недавней операции, недавнего или рецидивирующего желудочно-кишечного кровотечения или активной язвенной болезни);
- с массой тела <60 кг (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»). У этих пациентов поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется; следует применять поддерживающую дозу 5 мг;
- при одновременном приеме лекарственных средств, которые могут увеличить риск кровотечений, включая пероральные антикоагулянты, клопидогрель, НПВС и фибринолитики.

У пациентов с активным кровотечением, которым требуется реверс фармакологического эффекта прасутреля, может быть целесообразным переливание тромбоцитов.

Применение прасутреля у пациентов в возрасте от 75 лет, как правило, не рекомендуется, и его следует применять с осторожностью и только после тщательной индивидуальной оценки пользы/риска, предписанной врачом, показывающим, что преимущества от предотвращения ишемических событий перевешивают риск серьезных кровотечений. В 3 фазе клинических исследований у этой группы пациентов был более высокий риск кровотечений, в том числе летальных, сравнительно с пациентами в возрасте до 75 лет. Если необходимо, следует применять более низкую поддерживающую дозу (5 мг), поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

Терапевтический опыт применения прасутреля ограничен у пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов с ТПН и у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Эти пациенты могут иметь повышенный риск кровотечения. Поэтому прасутрель следует с осторожностью применять этим пациентам.

Пациента следует уведомить, что может потребоваться больше времени, чем обычно, чтобы остановить кровотечение, когда они принимают прасутрель (в сочетании с АСК), и что они должны сообщать своему врачу о любом необычном кровотечении (месте или продолжительности).

Риск кровотечения, связанный со временем нагрузочной дозы у пациентов с ИМ БП ST

В клиническом исследовании пациентов с ИМ БП ST (исследование ACCOAST), где пациентам планировалось проводить коронарную ангиографию в течение 2–48 часов после рандомизации, нагрузочная доза прасутреля, назначенная в среднем за 4 часа до коронарной ангиографии, увеличила риск развития крупных и малых перипроцедурных кровотечений по сравнению с нагрузочной дозой прасутреля во время ЧКВ. Следовательно, пациентам с ИМ/ИМ БП ST, которым коронарная ангиография проводится в течение 48 часов после поступления, нагрузочную дозу следует вводить во время ЧКВ. (см. разделы «Фармакодинамика», «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

Хирургия

При планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных средств пациенты должны сообщать врачам, в т.ч. стоматологам, о применении прасутреля.

Если пациенту необходимо проведение планового хирургического вмешательства и антиагрегантный эффект нежелателен, следует прекратить прием прасутреля за 7 дней до хирургического вмешательства. У пациентов при проведении АКШ может наблюдаться увеличение частоты (в 3 раза) и тяжести кровотечений в течение 7 дней после отмены прасутреля.

Пользу и риск при применении прасутреля следует тщательно оценивать для пациентов, у которых не была определена коронарная анатомия и возможно проведение неотложного АКШ.

Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек

Сообщалось о случаях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасутрель, в т.ч. у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиаенопиридинам в анамнезе.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Сообщалось о возникновении ТТП на фоне лечения прасутрелем. ТТП - серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу, поэтому требующее срочного лечения.

Лактоза

Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Морфин и другие опиоиды

Снижение эффективности прасутреля наблюдалось у пациентов, которые принимали прасутрель совместно с морфином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Применение в период беременности и кормления грудью.

Клинические исследования с участием беременных или кормящих женщин не проводились.

Беременность

Исследования на животных не выявили прямого негативного влияния на течение беременности, эмбриональное или постнатальное развитие. Прасутрель можно назначать во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли прасутрель в грудное молоко человека. Исследования на животных показали выведение из организма прасутреля в грудное молоко. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендовано.

Фертильность

Прасутрель не оказывает никакого влияния на фертильность самцов и самок крыс при пероральном применении в дозе, в 240 раз превышающей рекомендованную суточную поддерживающую дозу для человека (в пересчете на мг/м²).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Не установлено влияние прасутреля на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Способ применения и дозы.

Взрослые.

Прием прасутреля начинают с однократного приема нагрузочной дозы 60 мг. Далее ежедневно принимают поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с НС/ИМ БП ST, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 ч после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время проведения ЧКВ. Пациенты, принимающие прасутрель, также должны ежедневно принимать АСК (75-325 мг/сут).

У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любыми антиагрегантами, включая прасутрель, может привести к повышенному риску тромбоза, инфаркта миокарда или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется продолжать лечение до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены прасутреля.

Лекарственное средство в данной дозировке не применяется пациентам в возрасте от 75 лет.

Лекарственное средство в данной дозировке не применяется пациентам с весом массой тела меньше 60 кг.

Почечная недостаточность.

Коррекция дозы не требуется пациентам с почечной недостаточностью, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Опыт применения прасутреля пациентам с почечной недостаточностью ограничен.

Печеночная недостаточность.

Коррекция дозы не требуется у пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности (класс А и В по Чайлд-Пью). Имеется ограниченный опыт применения у пациентов с легкой и умеренной степенью нарушений функции печени (см. раздел

«Особенности применения»). Прасугрель противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью).

Способ применения.

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо ломать таблетку перед приемом. Прием нагрузочной дозы прасугреля 60 мг натошак может обеспечить наиболее быстрое начало действия.

Дети.

Безопасность и эффективность применения прасугреля у детей младше 18 лет не установлена.

Передозировка.

Симптомы: возможно увеличение времени кровотечения и связанные с этим осложнения.

Лечение: информации об обратимости фармакологического эффекта прасугреля нет, однако, если требуется срочное снижение времени кровотечения, может быть проведено переливание тромбоцитарной массы и/или других препаратов крови.

Побочные реакции.

Безопасность у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших ЧКВ, была оценена в одном контролируемом клопидогрелем исследовании (TRITON), в котором 6741 пациент получал прасугрель (60 мг нагрузочной дозы и 10 мг 1 раз в сутки поддерживающей дозы) в среднем в течение 14,5 месяцев (5802 пациента лечились более 6 месяцев, 4136 пациентов лечились более 1 года). Частота отмены исследуемого препарата из-за нежелательных явлений составила 7,2 % для прасугреля и 6,3 % для клопидогреля. Кровотечение было наиболее распространенной побочной реакцией для обоих препаратов, что привело к прекращению приема препарата (2,5 % для прасугреля и 1,4 % для клопидогреля).

Кровотечения

Кровотечения, не связанные с АКШ

Частота кровотечений не связанных с АКШ показана в исследовании TRITON (таблица 1). Частота возникновения больших кровотечений TIMI, не связанных с АКШ, включая кровотечения, угрожающие жизни и летальные, а также TIMI малые кровотечения была достоверно выше у пациентов, получавших лечение прасугрелем сравнению с клопидогрелем у пациентов с НС/ИМ БП ST и в АСК популяции. Существенной разницы не наблюдалось в популяции пациентов с ИМ СП ST. Самыми распространенными были спонтанные кровотечения желудочно-кишечного тракта (1,7 % в группе прасугреля и 1,3 % - в группе клопидогреля) чаще всего местом спровоцированного кровотечения было место пункции артерии (показатель 1,3 % в группе прасугреля и 1,2 % в группе клопидогреля).

Частота осложнений и кровотечений^а, не связанных с АКШ (% пациентов):

Таблица 1

Побочная реакция	Все ОКС		НС / ИМ БП ST		ИМ СП ST	
	Прасугрель ^б + АСК (N=6741)	Клопидогрель ^б + АСК (N=6716)	Прасугрель ^б + АСК (N=5001)	Клопидогрель ^б + АСК (N=4980)	Прасугрель ^б + АСК (N=1740)	Клопидогрель ^б + АСК (N=1736)
TIMI большое кровотечение ^в	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Угрожающие жизни ^г	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Летальные	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Симптоматическое ВЧК ^д	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Требующие инотропов	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2

Требующие хирургического вмешательства	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Требующие переливания (≥ 4 единиц)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
ТІМІ малые кровотечения ^е	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

а – Зафиксированные случаи, определенные по критериям классификации ТІМІ - исследовательской комиссии по тромбозису при инфаркте миокарда.

б – При необходимости применялась другая стандартная терапия. В клинических исследованиях 3 фазы все пациенты в соответствии с протоколом также принимали АСК.

в – Любое внутричерепное кровоизлияние или кровотечение с наличием клинических проявлений, сопровождающееся снижением гемоглобина ≥ 5 г/дл.

г – Угрожающее жизни - подгруппа больших кровотечений по классификации ТІМІ, которая в т.ч. включает виды кровотечений, представленных ниже. Пациенты могут быть причислены более чем к одной группе.

д – Внутричерепное кровотечение (ВЧК).

е – Кровотечение с наличием клинических проявлений, сопровождающееся снижением гемоглобина на ≥ 3 г/дл, но < 5 г/дл.

У пациентов старше 75 лет частота больших и малых кровотечений по классификации ТІМІ, не связанных с АКИШ, была следующая:

Таблица 2

Возраст	Прасургель 10 мг	Клопидогрель 75 мг
≥ 75 лет (N=1785) *	9,0 % (1,0 % летальные)	6,9 % (0,1 % летальные)
< 75 лет (N=11672) *	3,8 % (0,2 % летальные)	2,9 % (0,1 % летальные)
< 75 лет (N=7180) **	2,0 % (0,1 % летальные) ^а	1,3 % (0,1 % летальные)
	Прасургель 5 мг	Клопидогрель 75 мг
≥ 75 лет (N=2060) **	2,6% (0,3% летальные)	3,0% (0,5% летальные)

*Исследование TRITON у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ.

** Исследование TRILOGY-ACS у пациентов, не перенесших ЧКВ:

а 10 мг прасургеля; 5 мг прасургеля, если масса тела < 60 кг.

Пациенты < 60 кг

Частота больших и малых кровотечений по классификации ТІМІ, не связанных с АКИШ:

Таблица 3

Вес	Прасургель 10 мг	Клопидогрель 75 мг
< 60 кг (N=664) *	10,1 % (0 % летальные)	6, 5% (0,3 % летальные)
≥ 60 кг (N=12672) *	4,2 % (0,3 % летальные)	3,3 % (0,1 % летальные)
≥ 60 кг (N=7845) **	2,2 % (0,2 % летальные)	1,6 % (0,2 % летальные)
	Прасургель 5 мг	Клопидогрель 75 мг
< 60 кг (N=1391) **	1,4 % (0,1 % летальные)	2, 2% (0,3 % летальные)

* Исследование TRITON у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ.

** Исследование TRILOGY-ACS у пациентов, не перенесших ЧКВ:

10 мг прасургеля; прасургеля 5 мг, если ≥ 75 лет.

Пациенты с массой тела ≥ 60 кг и старше 75 лет

У пациентов ≥ 60 кг и в возрасте до 75 лет не связанные с АКИШ периоды большого или малого кровотечения ТІМІ составляли 3,6 % для прасургеля и 2,8 % для клопидогреля; частота смертельных кровотечений составляла 0,2 % для прасургеля и 0,1 % для клопидогреля.

АКИШ-связанные кровотечения

В фазе 3 клинических исследований 437 пациентам было проведено АКШ. Частота связанных с АКШ больших или малых кровотечений по шкале TIMI у этих пациентов, составила 14,1 % в группе прасургеля и 4,5 % в группе клопидогреля. Более высокий риск возникновения кровотечений у пациентов, получавших прасургель, сохранялся до 7 дней после введения самой последней дозы исследуемого препарата. Для пациентов, которые получили тиенопиридины в течение 3 дней до АКШ, частота большого или малого кровотечения TIMI была 26,7 % (12 из 45 пациентов) в группе прасургеля, по сравнению с 5,0 % (3 из 60 пациентов) в группе клопидогреля. Для пациентов, которые получили последнюю дозу тиенопиридина за 4-7 дней до АКШ, частоты снизились до 11,3 % (9 из 80 пациентов) в группе прасургеля и 3,4 % (3 из 89 пациентов) в группе клопидогреля. Для пациентов, которые получили последнюю дозу тиенопиридина более чем за 7 дней до АКШ, наблюдаемые частоты кровотечений, связанных с АКШ, были одинаковыми в группах лечения.

Кровотечения, связанные по времени с нагрузочной дозой у пациентов с ИМ БП ST

В клиническом исследовании пациентов с ИМ БП ST (исследование ACCOAST), где пациентам назначали коронарную ангиографию в течение 2-48 часов после рандомизации, пациентам давали нагрузочную дозу 30 мг в среднем за 4 часа до коронарной ангиографии с последующей нагрузкой 30 мг во время ЧКВ. Такая схема назначения имела повышенный риск перипроцедурного кровотечения (не связанного с АКШ) и не имела никакой дополнительной пользы по сравнению с пациентами, получающими нагрузочную дозу 60 мг во время ЧКВ (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Частота кровотечений по шкале TIMI не связанных с АКШ через 7 дней для пациентов была следующей:

Таблица 4

Побочные реакции	Прасургель перед коронарной ангиографией ^a (N=2037), %	Прасургель на момент ЧКВ ^a (N=1996), %
TIMI Большое кровотечение ^b	1,3	0,5
Угрожающие жизни ^c	0,8	0,2
Летальные	0,1	0,0
Симптоматические ВЧК ^d	0,0	0,0
Требующие инотропов	0,3	0,2
Требующие хирургического вмешательства	0,4	0,1
Требующие переливания (≥ 4 единиц)	0,3	0,1
TIMI малое кровотечение ^e	1,7	0,6

^a При необходимости применялась другая стандартная терапия. В клинических исследованиях 3 фазы все пациенты в соответствии с протоколом также принимали АСК.

^b Любое внутричерепное кровоизлияние или любое клинически явное кровотечение, связанное с падением гемоглобина ≥ 5 г/дл.

^c Угрожающее жизни, подгруппа больших кровотечений по классификации TIMI, которая в т.ч. включает виды кровотечений, представленные ниже. Пациенты могут быть включены более чем к одной группе

^d ВЧК – внутричерепное кровоизлияние.

^e Кровотечения с наличием клинических проявлений, сопровождающиеся снижением гемоглобина на ≥ 3 г/дл, но < 5 г/дл.

Сводная таблица побочных реакций

В таблице 2 приведена информация о геморрагических и негеморрагических побочных реакциях (исследование TRITON), или о тех, которые были спонтанно зарегистрированы, классифицированы по частоте и классу органов и систем. Частота определена следующим образом:

Очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$ – $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценено по имеющимся данным).

Геморрагические и негеморрагические побочные реакции

Таблица 5

Класс органов и систем	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	анемия		тромбоцитопения	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) - см. раздел «Особенности применения».
<i>Со стороны иммунной системы</i>		гиперчувствительность, включая ангионевротический отек		
<i>Со стороны органа зрения</i>		кровоизлияние в глаз		
<i>Со стороны сосудов</i>	гематома			
<i>Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i>	носовое кровотечение	кровохарканье		
<i>Желудочно-кишечные расстройства</i>	желудочно-кишечные кровотечения	забрюшинное кровотечение, ректальное кровотечение, наличие неизменной крови в кале, кровотечение из десен		
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	высыпания, экхимоз			
<i>Со стороны почек и мочевыделительной системы</i>	гематурия			
<i>Общие расстройства и расстройства в месте введения</i>	гематома в месте пункции сосудов, кровоизлияние в месте пункции			
<i>Травмы, отравления и процедурные осложнения</i>	контузия	постпроцедурное кровотечение	подкожная гематома	

У пациентов с ТИА или инсультом в анамнезе или без него частота возникновения инсульта в фазе 3 клинического испытания была следующей (см. раздел «Особенности применения»):

ТИА или инсульт в анамнезе	Прасугрель	Клопидогрель
Да (N=518)	6,5 % (2,3 % ВЧК*)	1,2 % (0 % ВЧК*)

Нет (N=13090)	0,9 % (0,2 % ВЧК*)	1,0 % (0,3 % ВЧК*)
---------------	--------------------	--------------------

* ВЧК – внутричерепное кровоизлияние.

Сообщение о нежелательных побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важны. Они позволяют проводить непрерывный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

Лабораториос Лесви, С.Л.

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Авда. де Барселона, 69, Сант Жоан Деспи, Барселона, 08970, Испания.

Дата последнего пересмотра.