

## **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.

## **Фармакодинаміка**

### *Механізм дії*

Прасугрель є інгібітором активації та агрегації тромбоцитів за рахунок незворотного зв'язування його активного метаболіту з класом рецепторів АДФ P2Y<sub>12</sub> 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 прасугрелю, 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 прасугрель і клопідогрель, прийняті з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) і іншими лікарськими засобами, відповідно до стандартів лікування.

При цьому пацієнти, які приймали прасугрель (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 прасугрелю порівняно з клопідогрелем у групі пацієнтів з НС/ІМ БП ST ( $p < 0,05$ ).

*Всі пацієнти, які приймали АСК*

Прасугрель 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 прасугрелю 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 прасугрелю 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). Прасугрель 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 прасугрелем 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 прасугрелю 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 прасугрелю більш виражена. У всій популяції пацієнтів із ГКС аналіз по кожній вторинній кінцевій точці показав значну перевагу прасугрелю 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 прасугрелем та клопідогрелем в популяції всіх пацієнтів із ГКС. Застосування прасугрелю 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 прасугрелем, 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 прасугреля в порівнянні з клопідогрелем.

У дослідженні за участю 720 азійських пацієнтів з масою тіла від 60 кг і віком до 75 років із ЧКВ, які приймають АСК, показали вищий рівень інгібування тромбоцитів у групі прасугрелю порівняно з клопідогрелем (навантажувальна доза прасугрелю 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) прасугрель несуттєво знизив показник частоти складеної кінцевої точки кардіоваскулярної смерті, ІМ або інсульту порівняно з клопідогрелем. Частота великих кровотеч ТІМІ була подібною в групі прасугрелю та клопідогрелю. Пацієнти віком від 75 років або з масою тіла до 60 кг приймали 5 мг прасугрелю. Пацієнти віком до 75 років та з масою тіла > 60 кг отримували 10 мг прасугрелю.

Не було різниці між групою, що приймала 5 мг прасугрелю та 75 мг клопідогрелю у кардіоваскулярних наслідках. Частота великих кровотеч ТІМІ була подібною у пацієнтів, які отримували 5 мг прасугрелю, та пацієнтів, які отримували 75 мг клопідогрелю. Прасугрель 5 мг виявляв більший антитромбоцитарний ефект, ніж клопідогрель 75 мг. З обережністю застосовувати прасугрель пацієнтам віком  $\geq$  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 прасугрелю 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 прасугрелю на момент ЧКВ. Зокрема, прасугрель 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 прасугрель 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 прасугрель до коронарної ангіографії порівняно з пацієнтами, які отримували повну навантажувальну дозу прасугрелю 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 прасугрелю (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 прасугрелю (як монотерапії у цій групі пацієнтів).

## **Фармакокінетика**

Прасугрель 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 прасугреля схожі у здорових добровольців, пацієнтів зі стабільним перебігом атеросклеротичного процесу і пацієнтів, які перенесли ЧКВ.

### *Всмоктування*

При прийомі внутрішньо прасугрель швидко всмоктується і метаболізується. Час досягнення максимальної концентрації (T<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> зменшується на 49 %, а T<sub>max</sub> 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 прасугрелю зі сироватковим альбуміном людини становить 98 %.

### *Метаболізм*

Прасугрель не визначається у плазмі крові після прийому внутрішньо. Прасугрель швидко гідролізується в кишечнику в тіолактон, який потім перетворюється в активний метаболіт, в основному, ізоферментами цитохрому P450, такими як CYP3A4 і CYP2B6, і меншою мірою ізоферментами 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 прасугрель, не виявлено впливу генетичних варіацій ізоферментів CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 або CYP3A5 на фармакокінетичні параметри прасугрелю або пригнічення агрегації тромбоцитів.

## *Виведення*

Приблизно 68 % прасугрелю 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 прасугрелю 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. Прасугрель 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 прасугрелю приблизно вдвічі менше, ніж у пацієнтів віком від 65 років, які приймали 10 мг прасугрелю, при цьому в пацієнтів, які приймали 5 мг прасугрелю, знижувалась його антиагрегантна дія.

*Печінкова недостатність.* Для пацієнтів із легким та помірним ступенем печінкової недостатності (клас А і В за шкалою Чайлда-П'ю) корекція дози не потрібна. Фармакокінетика прасугрелю і його інгібуюча дія на агрегацію тромбоцитів подібні у пацієнтів з легким та помірним ступенем печінкової недостатності і здорових добровольців. Фармакокінетика і фармакодинаміка прасугрелю у пацієнтів з тяжким ступенем печінкової недостатності (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) не вивчалися. Прийом прасугрелю 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 прасугрелю і його інгібуюча дію на агрегацію тромбоцитів подібні у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (ШКФ 30-50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла) і у здорових добровольців. Інгібування агрегації тромбоцитів, спричинене прасугрелем, 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 прасугрелю приблизно на 30-40 % більше у здорових добровольців і пацієнтів з масою тіла менше 60 кг порівняно з пацієнтами з масою тіла  $\geq 60$  кг.

*Етнічна належність.* У клінічних фармакологічних дослідженнях АUC 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.

## **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 P450 (включаючи статини), або з лікарськими засобами, які є індукторами або інгібіторами ферментів P450. Прасугрель також можна застосовувати одночасно з АСК, гепарином, дигоксином і лікарськими засобами, що підвищують рН шлунка, включаючи блокатори протонної помпи та блокатори H<sub>2</sub>-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 GP IIb/IIIa (інформація щодо типу використовуваного інгібітора GP IIb/IIIa 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 прасугрелю і прасугрель-опосередковане інгібування агрегації тромбоцитів. Отже, не передбачається впливу статинів, що є субстратами СYP3A, на фармакокінетику прасугрелю або прасугрель-опосередковане інгібування агрегації тромбоцитів.

*Лікарські засоби, що підвищують рН шлунка.* Щоденне спільне застосування ранітидину (блокатор H<sub>2</sub>-рецепторів) або лансопразолу (блокатора протонної помпи) не змінювало AUC і T<sub>max</sub> активного метаболіту прасугрелю, але знижувало C<sub>max</sub> на 14 % і 29 % відповідно. У фазі 3 клінічного дослідження прасугрель вводили незалежно від спільного введення блокатора протонного насоса або блокатора H<sub>2</sub>-рецептора. Введення навантажувальної дози прасугрелю 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 прасугрель-опосередковане інгібування агрегації тромбоцитів або AUC і T<sub>max</sub> активного метаболіту прасугрелю, але зменшував C<sub>max</sub> 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 прасугрелю. 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 P2Y<sub>12</sub>, включаючи прасугрель 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 прасугрелю при спільному застосуванні з морфіном. У пацієнтів з ГКС при необхідності призначення морфіну, і у яких швидке інгібування P2Y<sub>12</sub> вважається критичним, необхідно розглянути застосування парентерального інгібітора P2Y<sub>12</sub>.

*Вплив прасугрелю на інші лікарські засоби*

*Дигоксин.* Прасугрель не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику дигоксину.

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

*Лікарські засоби, які метаболізуються CYP2B6.* Прасугрель є слабким інгібітором CYP2B6. У здорових добровольців прасугрель знижував вплив гідроксибупропіону, CYP2B6-опосередкованого метаболіту бупропіону, на 23 %. Цей ефект, ймовірно, буде представляти клінічну проблему тільки при застосуванні прасугрелю 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 прасугрель та АСК, показали підвищений ризик великих і малих кровотеч відповідно до системи класифікації ТІМІ. Таким чином, застосування прасугрелю 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 прасугрелю 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»).

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

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

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

#### *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 щурів при пероральному застосуванні в дозі, що у 240 разів перевищує рекомендовану добову підтримуючу дозу для людини (в перерахуванні на мг/м<sup>2</sup>).

### **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 прасугрелю 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.

### **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 ТІМІ, які не пов'язані з АКШ, включаючи кровотечі, що загрожують життю, та летальні, а також ТІМІ 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).

Таблиця 1. Частота ускладнень і кровотеча, не пов'язаних з АКШ (% пацієнтів):

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=1740)
ТІМІ великі кровотечів	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,2
Кровотечі, що загрожують життю <sup>Г</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,2
Летальні	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,4
Симптоматичні ВЧК <sup>Д</sup>	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
Кровотечі, що потребують хірургічного втручання	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0
Кровотечі, що потребують переливання ( $\geq 4$ одиниць)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0
ТІМІ малі кровотечі <sup>е</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2

а - Зафіксовані випадки, визначені за критеріями класифікації ТІМІ-дослідної комісії з тромболізісу 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  $\geq 5$  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  $\geq 3$  г/дл, але  $< 5$  г/дл.

Таблиця 2. У пацієнтів старше 75 років частота великих і малих кровотеч за класифікацією ТІМІ, не пов'язаних з АКШ, була наступна:

Вік	Прасугрель 10 мг	Клопідогрель 75 мг
$\geq 75$ 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) <sup>а</sup>	1,3 % (0,1 % летальні)
	Прасугрель 5 мг	Клопідогрель 75 мг
$\geq 75$ 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: а 10 мг прасугрелю; 5 мг прасугрелю, якщо маса тіла  $< 60$  кг.

Пацієнти <60 кг

Таблиця 3. Частота великих і малих кровотеч за класифікацією ТІМІ, не пов'язаних з АКШ:

Маса тіла	Прасугрель 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)
	Прасугрель 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 прасугрелю; прасугрелю 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 прасугрелю і 2,8 % для клопідогрелю; частота летальних кровотеч становила 0,2 % для прасугрелю 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 прасугрелю і 4,5% в групі клопідогрелю. Більш високий ризик виникнення кровотеч у пацієнтів, які отримували прасугрель, 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 прасугрелю, 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 прасугрелю 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»).

Таблиця 4. Частота кровотеч за шкалою ТІМІ не пов'язаних з АКШ через 7 днів для пацієнтів була наступною:

<b>Побічні реакції</b>	<b>Прасугрель перед коронарною ангіографією<sup>a</sup> (N=2037), %</b>	<b>Прасугрель на момент ЧКВ<sup>a</sup> (N=1996), %</b>
ТІМІ велика кровотеча <sup>b</sup>	1,3	0,5
Кровотечі, що загрожують життю <sup>c</sup>	0,8	0,2
Летальні	0,1	0,0
Симптоматичні ВЧК <sup>d</sup>	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 <sup>e</sup>	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 ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - <1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 - <1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000 - <1/1000$ ); дуже рідко ( $<1/10000$ ); частота невідома (не може бути оцінено за наявними даними).

Таблиця 5. Геморагічні і негеморагічні побічні реакції

<b>Клас органів і систем</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Рідко</b>	<b>Частота невідома</b>
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»):

<b>ТІА або інсульт в анамнезі</b>	<b>Прасугрель</b>	<b>Клопідогрель</b>
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**

Лабораторіос Лесві, С.Л.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

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

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).