

## **Состав**

*действующее вещество:* прасугрель;

1 таблетка содержит прасугреля 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 гипромеллоза (Е 464) (гидроксипропилметилцеллюлозу), лактозу моногидрат, титана диоксид (Е 171), триацетин (Е 1518), тальк, железа оксид желтый (Е172), железа оксид красный (Е172 ).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антиагреганты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, за исключением гепарина. Прасугрель.

Код АТХ В01АС22.

## **Фармакодинамика**

### *Механизм действия*

Прасугрель является ингибитором активации и агрегации тромбоцитов за счет необратимого связывания его активного метаболита с классом рецепторов АДФ P2Y<sub>12</sub> на тромбоцитах. Поскольку тромбоциты участвуют в развитии атеросклеротических осложнений, угнетение их функции способствует уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений (таких как инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сердечно-сосудистого заболевания).

В 89% здоровых добровольцев и пациентов с атеросклеротическим поражением артерий через 1 час после приема 60 мг нагрузочной дозы прасугреля достигается не менее 50% ингибирования агрегации тромбоцитов. После 3-5 дней приема прасугреля в поддерживающей дозе 10 мг/сут (после предварительного приема нагрузочной дозы лекарственного средства), то есть в

среднем равновесном состоянии, угнетение агрегации тромбоцитов составляет около 70%.

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

#### *Данные о переходе с одного препарата на другой*

При переходе на прасугрель после лечения клопидогрелем в дозе 75 мг в течение 10 дней наблюдается подобное или более высокое ингибирование агрегации тромбоцитов. В исследовании у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), переход из начальной нагрузочной дозы 600 мг клопидогреля или плацебо, принятых перед коронарографией на 60 мг нагрузочной дозы прасугреля, принятого во время ЧКВ, приводит к подобному ингибированию агрегации тромбоцитов в течение 72 часов.

#### *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 ЗП ST), которым проводилось ЧКВ, сравнивались прасугрель и клопидогрел, принятые с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и другими лекарственными средствами, в соответствии со стандартами лечения.

При этом пациенты, которые принимали прасугрель (60 мг нагрузочная доза, с последующей суточной дозой 10 мг) или клопидогрел (300 мг нагрузочная доза, с последующей суточной дозой 75 мг), проходивших 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). Критерием эффективности было 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 по ЧС/ИМ БП ST и ИМ ЗП ST) показал статистически достоверное преимущество прасугреля по сравнению с клопидогрелем в группе пациентов с НС/ИМ БП ST ( $p < 0,05$ ).

Все пациенты, которые принимали АСК

Прасугрель продемонстрировал большую эффективность по сравнению с клопидогрелем в снижении частоты наступления первичной комбинированной

конечной точки так же, как и частоты вторичных конечных точек, включая тромбоз стента. Преимущество прасугреля наблюдалась в течение первых 3 дней и сохранялась до конца исследования. Преобладающая эффективность сопровождалась увеличением частоты «больших» кровотечений (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»). Эффективность прасугреля 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 дозирования АСК (от 75 до 325 мг 1 раз/сут). Прасугрель 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 прасугрелем оказались в значительном снижении частоты нелетального инфаркта миокарда. У пациентов с диабетом наблюдалось также значительное снижение частоты первичной и всех вторичных комбинированных конечных точек (нелетального инфаркта миокарда, нелетальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистой причины). Указанные преимущества прасугреля менее выражены у пациентов в возрасте от 75 лет и старше, чем у пациентов в возрасте до 75 лет (см. разделы «Фармакокинетика», «Применение», «Особенности применения» и «Побочные реакции»). Для пациентов с диабетом, ИМ ЗП ST, повышенным риском тромбоза стента или с рецидивами заболевания, входящих в группу пациентов в возрасте от 75 лет, предпочтение прасугреля более выражена. Во всей популяции пациентов с ОКС анализ по каждой вторичной конечной точке показал значительное преимущество прасугреля по сравнению с клопидогрелем по частоте развития таких событий, как обнаружен или возможен тромбоз стента в конце исследования, смерть от сердечно-сосудистой причины, нелетального инфаркта миокарда, нелетальный инсульт, экстренная реваскуляризация целевой сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация через коронарные-ишемические события до окончания исследования.

Анализ частоты летальных исходов по всем причинам не показал никакой значимой разницы между прасугрелем и клопидогрелем в популяции всех пациентов с ОКС. Применение прасугрелю 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 прасугрелем, анализ комбинированной конечной точки в виде смерти по любой причине,

нелетального инфаркта миокарда, нелетального инсульта и не связанной с аортокоронарным шунтированием (АКШ) «большого» кровотечения по классификации TIMI (TIMI исследовательская комиссия по тромболитикам при инфаркте миокарда) показал преимущество прасугреля по сравнению 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 высокий уровень ингибирования тромбоцитов в группе прасугреля по сравнению с клопидогрелем (нагрузочная доза прасугреля 60 мг, поддерживающая доза - 10 мг). В 30-месячном исследовании с участием 9326 пациентов с НС / ИМ БП ST на фоне приема АСК без реваскуляризации (незарегистрированные показания) прасугрель несущественно снизил показатель частоты составленной конечной точки кардиоваскулярной смерти, ИМ или инсульта по сравнению с клопидогрелем. Частота больших кровотечений TIMI была сходной в группе прасугреля и клопидогреля. Пациенты в возрасте от 75 лет или с массой тела до 60 кг принимали 5 мг прасугреля. Пациенты в возрасте до 75 лет и с массой тела > 60 кг получали 10 мг прасугреля.

Не было разницы между группой, принимавшей 5 мг прасугреля и 75 мг клопидогреля в кардиоваскулярных последствиях. Частота больших кровотечений TIMI была подобной у пациентов, получавших 5 мг прасугреля, и пациентов, получавших 75 мг клопидогреля. Прасугрель 5 мг проявлял больший антитромбоцитарный эффект, чем клопидогрель 75 мг. С осторожностью применять прасугрель пациентам в возрасте  $\geq 75$  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, которые получали нагрузочную дозу 30 мг прасугреля 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 прасугреля на момент ЧКВ. В частности, прасугрель будет значительно 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 пациентов, получавших прасугрель к коронарной ангиографии по сравнению с пациентами, получавших полную дозу во время проведения ЧКВ; частота ключевых показателей безопасности, больших кровотечений TIMI (связанных и не связанных с АКШ) через 7 дней была значительно выше у пациентов,

получавших прасугрель к коронарной ангиографии по сравнению с пациентами, которые получали полную нагрузочную дозу прасугреля 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 прасугреля (n = 171) по сравнению с плацебо (n = 170) у пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с серповидноклеточной анемией для уменьшения вазооклюзийного кризиса в исследовании III фазы. Исследование не соответствовало одной из первичных или вторичных конечных точек. В общем, новые результаты безопасности не были определены для прасугреля (в качестве монотерапии в этой группе пациентов).

### **Фармакокинетика**

Прасугрель 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 прасугреля похожи у здоровых добровольцев, пациентов со стабильным течением атеросклеротического процесса и пациентов, перенесших ЧКВ.

#### *Всасывание*

При приеме внутрь прасугрель быстро всасывается и метаболизируется. Время достижения максимальной концентрации (T<sub>max</sub>) активного метаболита в сыворотке крови достигается через 0,5 часа после приема. AUC активного метаболита увеличивается прямо пропорционально терапевтической дозе.

У здоровых добровольцев жирная и высококалорийная пища не влияет на AUC активного метаболита, но максимальная концентрация уменьшается на 49%, а T<sub>max</sub> увеличивается от 0,5 до 1,5 ч. Прием нагрузочной дозы препарата натощак может обеспечивать более быстрое начало действия (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Распределение*

Связывание активного метаболита прасугреля с альбумином человека составляет 98%.

#### *Метаболизм*

Прасугрель не определяется в плазме крови после приема внутрь. Прасугрель 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 метаболитов путем S-метилирования или конъюгации с цистеином.

У здоровых добровольцев, пациентов со стабильным течением атеросклеротического процесса и пациентов, перенесших ЧКВ, которые принимали прасугрель, не обнаружено влияния генетических вариаций изоферментов CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A5 на фармакокинетические параметры прасугрелю или подавление агрегации тромбоцитов.

### *Вывод*

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

### *Особые группы пациентов*

*Пациенты пожилого возраста.* Проведенное исследование показывает, что у здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 80 лет фармакокинетика прасугрелю или ингибирования агрегации тромбоцитов не зависящие от возраста пациентов. AUC активного метаболита на 19% выше у пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет) по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Прасугрель следует с осторожностью применять пациентам в возрасте от 75 лет из-за потенциального риска кровотечения в этой популяции (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»). В исследовании с участием пациентов со стабильным течением атеросклеротического процесса AUC активного метаболита у пациентов в возрасте от 75 лет при приеме 5 мг прасугреля примерно вдвое меньше, чем у пациентов в возрасте от 65 лет, принимавших 10 мг прасугреля, при этом у пациентов, принимавших 5 мг прасугреля, снижалась 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 прасугрелю и его ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов подобные у пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности и здоровых добровольцев. Фармакокинетика и фармакодинамика прасугрелю у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучали. Прием прасугреля таким пациентам противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

*Почечная недостаточность.* Для пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТНН), коррекция дозы не требуется. Фармакокинетика прасугреля и его ингибирующее

действие на агрегацию тромбоцитов подобные у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и у здоровых добровольцев. Ингибирование агрегации тромбоцитов, вызванное прасугрелем, можно было сравнить у пациентов с ТНН, которые требуют проведения гемодиализа, и у здоровых добровольцев, несмотря на то, что у пациентов с ТНН C<sub>max</sub> 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  $\geq 60$  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 обнаружено не было. У представителей негроидной расы и лиц латиноамериканского происхождения экспозиция сравнима 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 фармадинамика прасугрелю у детей и подростков не изучались.

## **Показания**

Прасугрель в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) показан для предотвращения атеротромботических событий у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом, то есть нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМ БП ST) или инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ ЗП 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 препарата.
- 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.* Одновременное применение прасугреля с производными кумарина, кроме варфарина, не изучалось. За потенциально повышенного риска кровотечений варфарин (или другие производные кумарина) и прасугрель следует назначать с осторожностью (см. раздел «Особенности применения»).

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).* Взаимодействие с НПВП (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 Р450 (включая статины), или с лекарственными средствами, которые являются индукторами или ингибиторами ферментов Р450. Прасугрель можно применять одновременно с АСК, гепарином, дигоксином и лекарственными средствами, повышающими рН желудка, включая блокаторы протонной помпы и блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов. Хотя прасугрель и не изучался в исследованиях специфических взаимодействий, в 3-й фазе клинических испытаний его вводили совместно с низкомолекулярного гепарином, бивалирудином и ингибиторами GP IIb/IIIa (информация о типе используемого ингибитора GP IIb/IIIa отсутствует) без доказательств клинически значимых неблагоприятных взаимодействий.

### *Влияние других лекарственных средств на прасугрель*

*АСК.* Прасугрель следует принимать совместно с АСК. Хотя при фармакодинамических взаимодействиях с АСК возможен повышенный риск кровотечения, эффективность и безопасность применения прасугреля продемонстрировано у пациентов, принимавших прасугрель совместно с АСК.

*Гепарин.* Однократное в/в введение болюсной дозы нефракционированного гепарина (100 ЕД/кг) существенно не меняет прасугрель-опосредованного ингибирования агрегации тромбоцитов. Также прасугрель существенно не изменяет влияние гепарина на коагуляцию. Таким образом, оба лекарственных

средства можно применять совместно. Повышенный риск развития кровотечения возможен при одновременном применении прасугреля с гепарином.

*Статины.* Аторвастатин (80 мг/сут) не менял фармакокинетику прасугрелю и прасугрель-опосредованное ингибирование агрегации тромбоцитов.

Следовательно, не предполагается влияния статинов, являющихся субстратами СYP3A, на фармакокинетику прасугрелю или прасугрель-опосредованное ингибирование агрегации тромбоцитов.

*Лекарственные средства, повышающие рН желудка.* Ежедневная совместное применение ранитидина (блокатор H<sub>2</sub>-рецепторов) или лансопразола (блокатора протонной помпы) не изменяло AUC и T<sub>max</sub> активного метаболита прасугрелю, но снижало C<sub>max</sub> на 14% и 29% соответственно. В фазе 3 клинического исследования прасугрель вводили независимо от общего ввода блокатора протонного насоса или блокатора H<sub>2</sub>-рецептора. Введение нагрузочной дозы прасугреля 60 мг без одновременного применения блокаторов протонной помпы может обеспечить наиболее быстрое начало действия.

*Ингибиторы СYP3A.* Кетоконазол (400 мг/сут), селективный и мощный ингибитор СYP3A4 и СYP3A5, не влиял на прасугрель-опосредованное ингибирование агрегации тромбоцитов или AUC и T<sub>max</sub> активного метаболита прасугрелю, но уменьшал C<sub>max</sub> на 34% до 46%. Таким образом, ингибиторы СYP3A, такие как противогрибковые препараты, производные азола, ингибиторы протеазы ВИЧ, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтиазем, индинавир, ципрофлоксацин и грейпфрутовый сок, не должны иметь существенного влияния на фармакокинетику активного метаболита.

*Индукторы цитохрома P450.* Рифампицин (600 мг/сут), мощный индуктор СYP3A и СYP2B6 и индуктор СYP2C9, СYP2C19 и СYP2C8, существенно не изменяет фармакокинетику прасугрелю. Итак, известные индукторы СYP3A, такие как рифампицин, карбамазепин и другие индукторы цитохрома P450, как ожидается, не будут существенно влиять на фармакокинетику активного метаболита.

*Морфин и другие опиоиды.* Задержка и снижение действия пероральных ингибиторов P2Y<sub>12</sub>, включая прасугрель и его активный метаболит, наблюдается у пациентов с ОКС, которые получали морфин. Это взаимодействие может быть связана со снижением моторики желудочно-кишечного тракта и может быть применена к другим опиоидам. Клиническая значимость неизвестна, но доступные данные указывают на возможность снижения эффективности прасугрелю при совместном применении с морфином. У пациентов с ОКС при необходимости назначения морфина, и в которых быстрое ингибирование P2Y<sub>12</sub> считается критическим, необходимо рассмотреть применение парентерального ингибитора P2Y<sub>12</sub>.

### *Влияние прасугреля на другие лекарственные средства*

*Дигоксин.* Прасугрель не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина.

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

*Лекарственные средства, которые метаболизируются CYP2B6.* Прасугрель является слабым ингибитором CYP2B6. У здоровых добровольцев прасугрель снижал влияние гидроксипропиона, CYP2B6-опосредованного метаболита бупропиона, на 23%. Этот эффект, вероятно, будет представлять клиническую проблему только при применении прасугрелю 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, перенесших ЧКВ, которые применяли прасугрель и АСК, показали повышенный риск больших и малых кровотечений в соответствии с системой классификации TIMI. Таким образом, применение прасугрелю 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, недавнюю операцию, недавнюю или рецидивирующее желудочно-кишечное кровотечение или активную язвенную болезнь);
- 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, клопидогрел, НПВС

и фибринолитики.

У пациентов с активным кровотечением, которым необходим реверс фармакологического эффекта прасугрелю, может быть целесообразным переливания тромбоцитов.

Применение прасугреля пациентам в возрасте от 75 лет, как правило, не рекомендуется, и его следует применять с осторожностью и только после тщательной индивидуальной оценки польза/риск, предписанной врачом, который показывает, что преимущества от предотвращения ишемических событий перевешивают риск серьезных кровотечений. В 3 фазе клинических исследований у этой группы пациентов был выше риск кровотечений, в том числе летальных по сравнению 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 прасугрелю ограничен у пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов с ТНН и у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Эти пациенты могут иметь повышенный риск кровотечения. Поэтому прасугрель следует с осторожностью применять этим пациентам.

Пациентам следует сообщить, что может потребоваться больше времени, чем обычно, чтобы остановить кровотечение, когда они принимают прасугрель (в сочетании с АСК), и они должны сообщать врачу о любом необычном кровотечении (место или продолжительность).

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

В клиническом исследовании пациентов с ИМ БП ST (исследования ACCOAST), где пациентам планировалось проводить коронарную ангиографию в течение 2-48 часов после рандомизации, нагрузочная доза прасугреля, предназначена в среднем за 4 часа до коронарной ангиографии, увеличила риск развития больших и малых перипроцедурных кровотечений по сравнению с нагрузочной дозой прасугреля во время ЧКВ. Итак, пациентам с ИС/ИМ БП ST, в которых коронарная ангиография проводится в течение 48 часов после поступления, нагрузочную дозу следует вводить во время ЧКВ. (См. Разделы «Фармакологические», «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

#### *Хирургия*

При планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных средств пациенты должны сообщать врачу, в т.ч. стоматолога, о

применении прасугрелю.

Если пациенту необходимо проведение планового хирургического вмешательства и антиагрегантный эффект нежелателен, следует прекратить прием прасугрелю 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 прасугрелю.

Польза и риск при применении прасугреля следует тщательно оценивать 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 прасугрель, в т.ч. у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиенопиридинов в анамнезе.

#### *Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)*

Сообщалось о возникновении ТТП на фоне лечения прасугрелем. ТТП - серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу, поэтому нуждается в срочном лечении.

#### *Лактоза*

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

#### *Морфин и другие опиоиды*

Снижение эффективности прасугрелю наблюдалось у пациентов, принимавших прасугрель совместно с морфином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Не установлено влияния прасугреля на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

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

превышает потенциальный риск для плода.

#### *Период кормления грудью*

Неизвестно, выделяется прасугрель в грудное молоко. Исследования на животных показали выведения из организма прасугрелью в грудное молоко. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендуется.

#### *Фертильность*

Прасугрель не оказывает никакого влияния на фертильность самцов и самок крыс при пероральном применении в дозе, в 240 раз превышающей рекомендуемую суточную поддерживающую дозу для человека (в пересчете на мг/м<sup>2</sup>).

### **Способ применения и дозы**

#### *Взрослые.*

Прием прасугреля 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 течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время проведения ЧКВ. Пациенты, принимающие прасугрель, также должны ежедневно принимать АСК (75-325 мг/сут).

У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любыми антиагрегантами, включая прасугрель, 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 прасугреля.

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

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

#### *Почечная недостаточность.*

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

#### *Печеночная недостаточность.*

Коррекция дозы не требуется пациентам с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности (класс А и В по Чайлд-Пью). Есть ограниченный опыт применения у пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения

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 установлены.

### **Дети**

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

### **Передозировка**

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

*Лечение:* информации по оборачиваемости фармакологического эффекта прасугреля нет, однако, если требуется срочное уменьшение 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 через нежелательные явления составила 7,2% для прасугреля и 6,3% для клопидогреля. Кровотечение было 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 крупных кровотечений TIMI, которые не связаны 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 ЗП ST. Самыми распространенными были спонтанные кровотечения желудочно-кишечного тракта (1,7% в группе прасугрелю и 1,3% - в группе клопидогреля) чаще всего местом спровоцированной кровотечения было место пункции артерии (показатель 1,3% в группе прасугрелю и 1,2% в группе клопидогреля).

Таблица 1. Частота осложнений и кровотечения, не связанных с АКШ (% пациентов):

Побочная реакция	Все ГКС		НС/ ИМ БП ST		ИМ ЗП 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)
TIMI большие кровотечения	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2
Кровотечения, угрожающие жизни <sup>Г</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2
Летальные	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4
Симптоматические ВЧК <sup>Д</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2
Кровотечения, требующие инотропов	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3
Кровотечения, требующие хирургического вмешательства	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1
Кровотечения, требующие переливания ( $\geq 4$ единиц)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8

ТІМІ малое кровотечение <sup>е</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7
--------------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----

а - Зафиксированы случаи, определенные по критериям классификации ТІМІ-исследовательской комиссии по тромболизиса 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 - Любой внутричерепное кровоизлияние или кровотечение с наличием клинических проявлений, сопровождается снижением гемоглобина  $\geq 5$  г/дл.

г - Кровотечения, угрожающие жизни - подгруппа крупных кровотечений по классификации ТІМІ, которая в т.ч. включает виды кровотечений, представленных ниже. Пациенты могут быть зачислены более чем к одной группе.

д - Внутричерепная кровотечение (ВЧК).

е - Кровотечения с наличием клинических проявлений, сопровождается снижением гемоглобина на  $\geq 3$  г/дл, но  $< 5$  г/дл.

Таблица 2. У пациентов старше 75 лет частота больших и малых кровотечений по классификации ТІМІ, не связанных с АКШ, была следующая:

Возраст	Прасугрель 10 мг	Клопидогрель 75 мг
$\geq 75$ 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) <sup>а</sup>	1,3 % (0,1 % летальные)
	Прасугрель 5 мг	Клопидогрель 75 мг
$\geq 75$ 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 прасугрелю; 5 мг прасугрелю, если масса тела  $< 60$  кг.

Пациенты  $< 60$  кг

Таблица 3. Частота больших и малых кровотечений по классификации ТІМІ, не связанных с АКШ:

Масса тела	Прасугрель 10 мг	Клопидогрель 75 мг
$< 60$ кг (N=664) *	10,1% (0% летальные)	6,5% (0,3% летальные)
$\geq 60$ кг (N=12672) *	4,2% (0,3% летальные)	3,3% (0,1% летальные)
$\geq 60$ кг (N=7845) **	2,2% (0,2% летальные)	1,6% (0,2% летальные)

	Прасургрель 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 прасургрелю; прасургрелю 5 мг, если  $\geq 75$  лет.

#### Пациенты с массой тела $\geq 60$ кг и старше 75 лет

У пациентов  $\geq 60$  кг и возрастом до 75 лет не связанные с АКШ периоды большой или малой кровотечения TIMI составляли 3,6% для прасургрелю и 2,8% для клопидогреля; частота летальных кровотечений составила 0,2% для прасургрелю и 0,1% для клопидогреля.

#### АКШ-связанные кровотечения

В фазе 3 клинических испытаний 437 пациентам было проведено АКШ. Частота, связанная с АКШ больших или малых кровотечений по шкале TIMI у этих пациентов составила 14,1% в группе прасургрелю и 4,5% в группе клопидогреля. Более высокий риск возникновения кровотечений у пациентов, получавших прасургрель, сохранялся до 7 дней после введения последней дозы исследуемого препарата. Для пациентов, которые получили тиенопиридины течение 3 дней до АКШ, частота большой или малой кровотечения TIMI была 26,7% (12 из 45 пациентов) в группе прасургрелю по сравнению с 5,0% (3 из 60 пациентов) в группе клопидогреля. Для пациентов, которые получили последнюю дозу тиенопиридины за 4-7 дней до АКШ, частота снизилась до 11,3% (9 из 80 пациентов) в группе прасургрелю и 3,4% (3 из 89 пациентов) в группе клопидогреля.

Для пациентов, которые получили последнюю дозу тиенопиридины больше чем за 7 дней до АКШ, частоты кровотечений, связанных с АКШ, наблюдавшихся 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 (исследования 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 последующим нагрузкой 30 мг во время ЧКВ. Такая схема назначения имела повышенный риск перипроцедурной кровотечения (не связанные с АКШ), и не было никакой дополнительной пользы по сравнению с пациентами, получавшими нагрузочную дозу 60 мг во время ЧКВ (см. Разделы

«Особенности применения» и «Способ применения и дозы »).

Таблица 4. Частота кровотечений по шкале TIMI не связанных с АКШ через 7 дней для пациентов была следующей:

<b>Побочные реакции</b>	<b>Прасугрель перед коронарной ангиографией <sup>a</sup> (N=2037), %</b>	<b>Прасугрель на момент ЧКВ <sup>a</sup> (N=1996), %</b>
ТIMI большое кровотечение <sup>б</sup>	1,3	0,5
Кровотечения, угрожающие жизни <sup>с</sup>	0,8	0,2
Летальные	0,1	0,0
Симптоматические ВЧК <sup>d</sup>	0,0	0,0
Кровотечения, требующие инотропов	0,3	0,2
Кровотечения, требующие хирургического вмешательства	0,4	0,1
Кровотечения, требующие переливания ( $\geq 4$ единиц)	0,3	0,1
ТIMI малые кровотечения <sup>е</sup>	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 Любой внутричерепное кровоизлияние или любая клинически явное кровотечение, связанное с падением гемоглобина  $\geq 5$  г/дл.

c Кровотечения, угрожающие жизни, подгруппа крупных кровотечений по классификации TIMI, которая в т.ч. включает виды кровотечений, представлены ниже. Пациенты могут быть зачислены более в одну группу.

d ВЧК - внутричерепное кровоизлияние.

e Кровотечения с наличием клинических проявлений, сопровождающихся снижением гемоглобина на  $\geq 3$  г/дл, но  $< 5$  г/дл.

Сводная таблица побочных реакций

В таблице 5 приведена информация о геморрагические и негеморагични побочные реакции (исследование TRITON) или о том, какие были спонтанно

зарегистрированы, классифицированы по частоте и классом 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).

Таблица 5. Геморрагические и негеморрагични побочные реакции

<b>Класс органов и систем</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Редко</b>	<b>Частота неизвестна</b>
Со стороны крови и лимфатической системы	анемия		тромбоцитопения	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) «Особенности применения»
Со стороны иммунной системы		гиперчувствительность, включая ангионевротический отек		
Со стороны органа зрения		кровоизлияние в глаз		
Со стороны сосудов	гематома			
Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	носовое кровотечение	кровохарканье		
Желудочно-кишечные расстройства	желудочно-кишечные кровотечения	забрюшинное кровотечение, ректальное кровотечение, наличие неизменной крови в кале, кровотечение из десен		

Со стороны кожи и подкожной клетчатки	высыпания, экхимозы			
Со стороны почек и мочевыводящих путей	гематурия			
Общие расстройства и расстройства в месте введения	гематома в місці пункції судин, крововилив у місці пункції			
Травмы, отравления и процедурные осложнения	контузия	постпроцедурна 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»):

<b>ТИА или инсульт в анамнезе</b>	<b>Прасугрель</b>	<b>Клопидогрель</b>
Так (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 - внутримозговое кровоизлияние.

#### *Сообщение о нежелательных побочных реакциях*

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства важны. Они позволяют проводить непрерывный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакции 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 его адрес места осуществления деятельности**

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

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).