

## **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 через необоротне зв'язування його активного метаболіту з рецепторами АДФ класу P2Y<sub>12</sub> на тромбоцитах. Оскільки тромбоцити беруть участь у ініціації та/або розвитку тромботичних ускладнень атеросклеротичної хвороби, пригнічення функції тромбоцитів може призвести до зниження частоти серцево-судинних ускладнень, таких як смерть, інфаркт міокарда або інсульт.

Після навантажувальної дози прасугрелю 60 мг інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів відбувається через 15 хвилин з 5 мкМ АДФ і через 30 хвилин з 20 мкМ АДФ. Максимальне пригнічення прасугрелом АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів становить 83% з 5 мкМ АДФ і 79% з 20 мкМ АДФ, в обох випадках у 89% здорових суб'єктів та пацієнтів зі стабільним атеросклерозом досягається щонайменше 50% інгібування агрегації тромбоцитів протягом 1 години. Прасугрель-опосередковане інгібування агрегації тромбоцитів демонструє низьку варіабельність міжсуб'єкту (9%) та внутрішньосуб'єкту (12%) при використанні як 5 мкМ, так і 20 мкМ АДФ. Середнє стаціонарне інгібування агрегації тромбоцитів становило 74% і 69% відповідно для 5 мкМ АДФ та 20 мкМ АДФ і досягалося через 3-5 днів після введення підтримуючої дози прасугрелю 10 мг з попередньою дозою навантаження 60 мг. Більше 98% суб'єктів мали  $\geq 20\%$  інгібування агрегації тромбоцитів під час підтримуючої терапії.

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

Після прийому 75 мг клопідогрелю один раз на день протягом 10 днів, 40 здорових пацієнтів було переведено на прасугрель 10 мг один раз на день, з ударною дозою 60 мг або без неї. Подібне або більше пригнічення агрегації тромбоцитів спостерігалось з прасугрелем. Перехід з застосуванням ударної дози прасугрелю 60 мг призводить до швидшого і сильнішого інгібування тромбоцитів. Після введення ударної дози клопідогрелю (з АСК) 900 мг, 56 пацієнтів з ГКС протягом 14 днів отримували прасугрель 10 мг один раз на добу або клопідогрель 150 мг один раз на добу, а потім перейшли на клопідогрель 150 мг або прасугрель 10 мг 14 днів. Більш сильне інгібування агрегації тромбоцитів спостерігалось у пацієнтів, які перейшли на прасугрель у дозі 10 мг порівняно з пацієнтами, які отримували клопідогрель у дозі 150 мг. У дослідженні за участю 276 пацієнтів з ГКС (гострим коронарним синдромом), яким було проведено ЧКВ (черезшкірне коронарне втручання), перехід від початкової навантажувальної дози 600 мг клопідогрелю або плацебо, що вводиться при зверненні до лікарні перед коронарною ангіографією, на навантажуючу дозу прасугрелю 60 мг, що вводиться під час черезшкірного коронарного втручання, призвело до аналогічного посилення інгібування агрегації тромбоцитів протягом 72 годин дослідження.

#### Клінічна ефективність і безпека

## Гострий коронарний синдром (ГКС)

В ході 3 фази TRITON порівнювали прасугрель з клопідогрелем, які застосовували з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) та іншими лікарськими засобами, згідно зі стандартами лікування. TRITON – це багатоцентрове міжнародне рандомізоване подвійне сліпе дослідження в паралельних групах за участю 13 608 пацієнтів з ГКС з помірним або високим ризиком розвитку нестабільної стенокардії (НС)/інфаркту міокарда без підйому сегменту ST (ІМ БП ST) та інфаркту міокарда з підйомом ST (ІМ ЗП ST), яким проводилося ЧКВ.

Пацієнти з НС/ІМ БП ST протягом 72 годин після появи симптомів або ІМ ЗП ST в період від 12 годин до 14 днів після появи симптомів були відібрані в ході сліпого відбору після вивчення анатомії коронарних артерій. Пацієнти з ІМ ЗП ST протягом 12 годин після появи симптомів, для яких заплановане первинне ЧКВ, могли бути відібрані без вивчення анатомії коронарних артерій. Всім пацієнтам навантажувальна доза вводилась в будь-який час між рандомізацією та протягом 1 години після того, як пацієнт залишив лабораторію, де проводилась катетеризація.

Пацієнти, відібрані для прийому прасугрелю (навантажувальна доза 60 мг, потім 10 мг один раз на добу) або клопідогрелю (навантажувальна доза 300 мг, потім 75 мг один раз на добу), отримували лікування в середньому 14,5 місяців (максимум 15 місяців, мінімум 6 місяців). Пацієнти також отримували АСК (від 75 мг до 325 мг один раз на добу). Критерієм виключення було використання будь-якого тієнопіридину протягом 5 днів до включення в дослідження. Інші види терапії, такі як гепарин та інгібітори GPIIb/IIIa, призначалися на розсуд лікаря. Приблизно 40% пацієнтів (у кожній із груп лікування) отримували інгібітори GPIIb/IIIa при ЧКВ (відсутня інформація щодо типу використаного інгібітора GPIIb/IIIa). Приблизно 98% пацієнтів (у кожній із груп лікування) отримували антитромбіни (гепарин, низькомолекулярний гепарин, бівалірудин або інші засоби) безпосередньо при ЧКВ.

Критерій ефективності – час до першого випадку нелетального інфаркту міокарда (ІМ), нелетального інсульту або смерті від серцево-судинної причини. Аналіз комбінованої кінцевої точки у всій популяції пацієнтів ГКС (об'єднана популяція з НС/ІМ БП ST та ІМ ЗП ST) показав статистично достовірну перевагу прасугрелю порівняно з клопідогрелем у групі пацієнтів з НС/ІМ БП ST ( $p < 0,05$ ).

## Вся популяція з ГКС

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 стенту (див. таблицю 1). Переваги від застосування прасугрелю спостерігалася протягом перших 3 днів і зберігалася до кінця дослідження. Вища ефективність супроводжувалася збільшенням великих кровотеч (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Популяція пацієнтів становила 92% європеоїдної раси, 26% жінок і 39% осіб віком  $\geq 65$  років. Ефективність прасугрелю не залежала від супутньої терапії, включаючи гепарин/низкомолекулярні гепарини, бівалірудин, внутрішньовенні інгібітори GPIIb/IIIa, гіполіпідемічні препарати, бета-блокатори та інгібітори АПФ. Ефективність прасугрелю також не залежить від дозування АСК (від 75 мг до 325 мг 1 раз на добу). Застосування пероральних антикоагулянтів, недосліджуваних антитромбоцитарних лікарських засобів і НПЗЗ (тривале застосування) у TRITON не дозволялося. У всієї популяції з ГКС прасугрель асоціювався з нижчою частотою серцево-судинної смерті, нелетального ІМ або нелетального інсульту порівняно з клопідогрелем, незалежно від вихідних характеристик, таких як вік, стать, маса тіла, географічний регіон, використання GPIIb /IIIa інгібіторів та типу стента.

Перевага була насамперед пов'язана із значним зниженням випадків нелетального ІМ (див. таблицю 1). У пацієнтів з діабетом відзначається також значне зниження частоти первинної та всіх вторинних комбінованих кінцевих точок.

Переваги терапії прасугрелем менш виражені у пацієнтів  $\geq 75$  років і більше, у пацієнтів  $< 75$  років. Пацієнти віком  $\geq 75$  років мали підвищений ризик виникнення кровотеч, включаючи летальні (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Для пацієнтів  $\geq 75$  років з цукровим діабетом, ІМ ЗП ST, підвищеним ризиком тромбозу стенту або з рецидивами захворювання, користь від застосування прасугрелю більш очевидною.

У пацієнтів з ТІА в анамнезі або з ішемічним інсультom в анамнезі в період більше 3 місяців до початку терапії прасугрелем не спостерігалось зниження первинної комбінованої кінцевої точки.

Таблиця 1

**Пацієнти з наслідками у первинному аналізі TRITON**

| <b>Наслідки</b>                                                                                    | <b>Прасугрель<br/>+ АСК</b> | <b>Клопідогрель<br/>+ АСК</b> | <b>Коефіцієнт<br/>небезпеки<br/>(HR) (95%<br/>CI)</b> | <b>• значення</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|
| Всі ГКС                                                                                            | (N=6813) %                  | (N=6795) %                    |                                                       |                   |
| <b>Первинні<br/>комбіновані<br/>наслідки</b>                                                       |                             |                               |                                                       |                   |
| Смерть від серцево-<br>судинних<br>захворювань (ССЗ),<br>нелетальний ІМ або<br>нелетальний інсульт | 9.4                         | 11.5                          | 0.812 (0.732,<br>0.902)                               | < 0.001           |
| <b>Первинні<br/>індивідуальні<br/>наслідки</b>                                                     |                             |                               |                                                       |                   |
| Смерть від серцево-<br>судинних<br>захворювань                                                     | 2.0                         | 2.2                           | 0.886 (0.701,<br>1.118)                               | 0.307             |
| Нелетальний ІМ                                                                                     | 7.0                         | 9.1                           | 0.757 (0.672,<br>0.853)                               | < 0.001           |
| Нелетальний<br>інсульт                                                                             | 0.9                         | 0.9                           | 1.016 (0.712,<br>1.451)                               | 0.930             |
| НС/ІМ БП ST<br><b>Первинні<br/>комбіновані<br/>наслідки</b>                                        | <b>(N=5044)</b><br><br>%    | <b>(N=5030)</b><br><br>%      |                                                       |                   |

|                                                                                       |                      |                      |                      |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Смерть від серцево-судинних захворювань (ССЗ), нелетальний ІМ або нелетальний інсульт | 9.3                  | 11.2                 | 0.820 (0.726, 0.927) | 0.002   |
| Смерть від серцево-судинних захворювань                                               | 1.8                  | 1.8                  | 0.979 (0.732,1.309)  | 0.885   |
| Нелетальний ІМ                                                                        | 7.1                  | 9.2                  | 0.761 (0.663,0.873)  | < 0.001 |
| Нелетальний інсульт                                                                   | 0.8                  | 0.8                  | 0.979 (0.633,1.513)  | 0.922   |
| <b>ІМ ЗП ST Первинні комбіновані наслідки</b>                                         | <b>(N=1769)</b><br>% | <b>(N=1765)</b><br>% |                      |         |
| Смерть від серцево-судинних захворювань (ССЗ), нелетальний ІМ або нелетальний інсульт | 9.8                  | 12.2                 | 0.793 (0.649, 0.968) | 0.019   |
| Смерть від серцево-судинних захворювань                                               | 2.4                  | 3.3                  | 0.738 (0.497,1.094)  | 0.129   |
| Нелетальний ІМ                                                                        | 6.7                  | 8.8                  | 0.746 (0.588,0.948)  | 0.016   |
| Нелетальний інсульт                                                                   | 1.2                  | 1.1                  | 1.097 (0.590,2.040)  | 0.770   |

У всій популяції з ГКС аналіз кожної з вторинних кінцевих точок показав значні переваги ( $p < 0,001$ ) прасугрелю порівняно з клопідогрелем. До них відносяться статистика виникнення явного або ймовірного тромбозу стенту наприкінці дослідження (0,9% та 1,8% відповідно; коефіцієнт небезпеки 0,498; CI 0,364, 0,683); смерть від серцево-судинних захворювань, випадки нелетального ІМ або необхідності термінової реваскуляризації цільової судини протягом 30 днів (5,9% та 7,4% відповідно; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); всі летальні випадки, нелетальний ІМ або нелетальний інсульт до кінця дослідження (10,2% та 12,1% відповідно; OR 0,831; ДІ 0,751, 0,919); смерть від серцево-судинних захворювань, нелетального ІМ, нелетального інсульту або повторна госпіталізація через серцевий ішемічний напад до кінця дослідження (11,7% та 13,8% відповідно; OR 0,838; ДІ 0,762, 0,921). Аналіз усіх причин смерті не виявив будь-яких суттєвих відмінностей між прасугрелем та клопідогрелем у всій популяції пацієнтів з ГКС (2,76% та 2,90% відповідно), у популяції пацієнтів з НС/ІМ БП ST (2,58% та 2,41% відповідно) та у популяції пацієнтів з ІМ ЗП ST (3,28% та 4,31% відповідно).

Прийом прасугрелю пов'язують з 50% зниження ймовірності тромбозу стенту протягом 15-місячного періоду спостереження. Зниження ймовірності виникнення тромбозу стенту при прийомі прасугрелю спостерігалось як на початку, так і після 30 днів як для металевих стентів, так і для стентів з покриттям лікарським засобом.

При аналізі пацієнтів, які пережили ішемічну подію, прийом прасугрелю був пов'язаний зі зниженням частоти подальших первинних кінцевих точок (7,8% для прасугрелю та 11,9% для клопідогрелю).

Хоча при застосуванні прасугрелю кровотечі збільшувалися, аналіз комбінованої кінцевої точки у вигляді смерті з будь-якої причини, нелетального ІМ, нелетального інсульту та не пов'язаної з АКІШ великої кровотечі ТІМІ надає перевагу прасугрелю порівняно з клопідогрелем (співвідношення ризиків 0,87, 95% CI 0,79-0,95,  $p = 0,004$ ).

У ході дослідження TRITON, на кожні 1000 пацієнтів, які приймали прасугрель, було на 22 пацієнта менше з інфарктом міокарда та на 5 більше з великими кровотечами ТІМІ, не пов'язаними з АКІШ, порівняно з пацієнтами, які приймали клопідогрель.

Результати фармакодинамічного/фармакогеномного дослідження за участю 720 азіатських пацієнтів з ГКС ЧКВ продемонстрували, що прасугрель досягає більш високого рівня інгібування тромбоцитів порівняно з клопідогрелем, та що прасугрель в навантажувальній дозі 60 мг /підтримуючій дозі 10 мг є відповідним режимом дозування для азіатських суб'єктів, які мають вагу менше 60 кг та вік менше 75 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У ході 30-місячного дослідження (TRILOGY-ACS) у 9326 пацієнтів з ГКС НС/ІМ БП ST, які отримували медикаментозне лікування без реваскуляризації (незатверджене показання), прасугрель суттєво не знижував частоту комбінованої кінцевої точки серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту порівняно з клопідогрелем. Частота великих кровотеч TIMI (включаючи небезпечні для життя, смертельні та внутрішньочерепні кровотечі) була однаковою для пацієнтів, які отримували прасугрель та клопідогрель. У ході дослідження методом сліпого відбору були відібрані пацієнти старше 75 років або пацієнти з масою тіла менше 60 кг (N=3022), які приймали 5 мг прасугрелю. Як і у пацієнтів віком < 75 років і масою тіла  $\geq$  60 кг, які отримували 10 мг прасугрелю, за частотою виникнення ССЗ не було жодної різниці між пацієнтами, які приймали 5 мг прасугрелю та пацієнтами, які приймали 75 мг клопідогрелю. Частота великих кровотеч була однаковою у пацієнтів, які отримували 5 мг прасугрелю, та у пацієнтів, які отримували 75 мг клопідогрелю. Прасугрель 5 мг мав більший антиагрегантний ефект, ніж клопідогрель 75 мг. Прасугрель слід застосовувати з обережністю пацієнтам старше 75 років та пацієнтам з масою тіла менше 60 кг (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

У 30-денному дослідженні (ACCOAST) за участю 4033 пацієнтів з ІМ БП ST з підвищеним рівнем тропоніну, яким планували провести коронарографію з подальшим ЧКВ протягом 2–48 годин після сліпого відбору, суб'єкти, які отримували прасугрель в навантажувальній дозі 30 мг в середньому за 4 години до коронарографії з наступною дозою навантаження 30 мг під час ЧКВ (n=2037) мали підвищений ризик виникнення постпроцедурної кровотечі, не пов'язаної з АКШ, і не мали додаткових переваг у порівнянні з пацієнтами, які отримували навантажувальну дозу 60 мг під час ЧКВ (n= 1996). Зокрема, прасугрель не суттєво знижував частоту комбінованої кінцевої точки смерті від серцево-судинних захворювань (СС), інфаркту міокарда (ІМ), інсульту, термінової реваскуляризації (UR) або лікування інгібіторами глікопротеїну (GP) IIb/IIIa протягом 7 днів після сліпого відбору, у суб'єктів, які отримували прасугрель перед коронарографією, порівняно з пацієнтами, які отримували повну навантажувальну дозу прасугрелю під час ЧКВ, та ступінь досягнення ключової мети - безпеки при усіх великих кровотечах TIMI (АКШ та події, не пов'язані з АКШ) протягом 7 днів з моменту сліпого відбору, серед усіх пацієнтів, які отримували лікування, були значно вищими у суб'єктів, які отримували прасугрель перед коронарографією, порівняно з пацієнтами, які отримували повну навантажувальну дозу прасугрелю під час ЧКВ. Тому у пацієнтів з НС/ІМ БП ST, яким коронарографія проводиться протягом 48 годин після госпіталізації, навантажувальну дозу слід призначати під час ЧКВ (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).



## 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. У результаті дослідження не було досягнуто жодної з первинних чи вторинних кінцевих точок. Загалом, нових результатів з безпеки застосування прасугрелю не було визначено (як монотерапія 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 прасугрелю 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 ( $T_{max}$ ) 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. Прасугрель, в ході дослідження TRITON, приймали без урахування прийому їжі. Таким чином, прасугрель можна приймати незалежно від прийому їжі, однак 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-метилювання 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. З обережністю слід застосовувати прасугрель пацієнтам з масою тіла менше 60 кг через потенційний ризик виникнення кровотечі в цій популяції (див. розділ «Особливості застосування»). У дослідженні за участю пацієнтів зі стабільним атеросклерозом, середня AUC активного метаболіту у пацієнтів з масою тіла менше 60 кг, які приймали 5 мг прасугрелю, була на 38 % нижчою, ніж у пацієнтів з масою тіла  $\geq 60$  кг, які приймали 10 мг прасугрелю, при цьому антиагрегантна ефект при дозі 5 мг прасугрелю був аналогічним такому при дозі 10 мг прасугрелю.

*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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

## **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**

*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  $H_2$ -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 використовованого 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  $H_2$ -рецепторів) або лансопризолу (блокатора протонної помпи) не змінювало AUC і  $T_{max}$  активного метаболіту прасугрелю, але знижувало  $C_{max}$  на 14 % і 29 % відповідно. У фазі 3 клінічного дослідження прасугрель вводили незалежно від спільного введення блокатора протонного насоса або блокатора  $H_2$ -рецептора. Введення навантажувальної дози прасугрелю 60 мг без одночасного застосування блокаторів протонної помпи може забезпечити найбільш швидкий початок дії.

*Інгібітори СYP3A.* Кетоконазол (400 мг/добу), селективний і потужний інгібітор СYP3A4 і СYP3A5, не впливав на прасугрель-опосередковане інгібування агрегації тромбоцитів або AUC і  $T_{max}$  активного метаболіту прасугрелю, але зменшував  $C_{max}$  на 34 % до 46 %. Отже, інгібітори СYP3A, 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 СYP3A і СYP2B6 і індуктор СYP2C9, СYP2C19 і СYP2C8, суттєво не змінює фармакокінетику прасугрелю. Отже, відомі індуктори СYP3A, 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 P2Y12.

### *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, циклофосамід, ефавіренз).

## **Особливості щодо 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 TIMI. 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 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 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>).

*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 з 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 (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

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.

## **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 ефекти**

Безпека у пацієнтів із гострим коронарним синдромом, які перенесли ЧКВ, була оцінена в одному контрольованому клопідогрелем дослідженні (TRITON), в якому 6741 пацієнт отримував 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 2). 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<sup>а</sup>, не пов'язаних з АКШ (% пацієнтів):

Таблиця 2

|                                             | Всі ГКС                               |                                         | НС/ ІМ БП ST                          |                                         | ІМ ЗП ST                              |                                         |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| Побічна реакція                             | <i>Прасугрель Б + АСК</i><br>(N=6741) | <i>Клопідогрель б + АСК</i><br>(N=6716) | <i>Прасугрель Б + АСК</i><br>(N=5001) | <i>Клопідогрель б + АСК</i><br>(N=4980) | <i>Прасугрель Б + АСК</i><br>(N=1740) | <i>Клопідогрель б + АСК</i><br>(N=1736) |
| ТІМІ великі кровотечі <sup>В</sup>          | 2,2                                   | 1,7                                     | 2,2                                   | 1,6                                     | 2,2                                   | 2,0                                     |
| Кровотечі, що загрожують життю <sup>Г</sup> | 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 <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                                   | 0,2                                     |

|                                                          |     |     |     |     |     |     |
|----------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Кровотечі, що потребують хірургічного втручання          | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 0,2 |
| Кровотечі, що потребують переливання ( $\geq 4$ одиниць) | 0,7 | 0,5 | 0,6 | 0,3 | 0,8 | 0,8 |
| ТІМІ малі кровотечі <sup>е</sup>                         | 2,4 | 1,9 | 2,3 | 1,6 | 2,7 | 2,6 |

а - Зафіксовані випадки, визначені за критеріями класифікації ТІМІ-дослідної комісії з тромболізису 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.

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

Таблиця 3

| 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>a</sup> | 1,3 % (0,1 % летальні) |
|                       | Прасугрель 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:

<sup>a</sup> 10 мг прасугрелю; 5 мг прасугрелю, якщо маса тіла <60 кг.

Пацієнти <60 кг

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

Таблиця 4

| 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 $\geq 60$ кг і старше 75 років

У пацієнтів  $\geq 60$  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»).

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

Таблиця 5

|                                                      |                                                                                    |                                                                    |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Побічні реакції                                      | Прасугрель перед<br>коронарною ангіографією <sup>а</sup><br><br>(N=2037),<br><br>% | Прасугрель на<br>момент ЧКВ <sup>а</sup><br><br>(N=1996),<br><br>% |
| ТІМІ велика кровотеча <sup>б</sup>                   | 1,3                                                                                | 0,5                                                                |
| Кровотечі, що загрожують<br>життю <sup>с</sup>       | 0,8                                                                                | 0,2                                                                |
| Летальні                                             | 0,1                                                                                | 0,0                                                                |
| Симптоматичні ВЧК <sup>д</sup>                       | 0,0                                                                                | 0,0                                                                |
| Кровотечі, що потребують<br>інотропів                | 0,3                                                                                | 0,2                                                                |
| Кровотечі, що потребують<br>хірургічного втручання   | 0,4                                                                                | 0,1                                                                |
| Кровотечі, що потребують<br>переливання (≥4 одиниць) | 0,3                                                                                | 0,1                                                                |
| ТІМІ малі кровотечі <sup>е</sup>                     | 1,7                                                                                | 0,6                                                                |

<sup>а</sup> При необхідності застосовувалася інша стандартна терапія. У клінічних дослідженнях 3 фази всі пацієнти відповідно до протоколу також приймали АСК.

<sup>б</sup> Будь-який внутрішньочерепний крововилив або будь-яка клінічно явна кровотеча, пов'язана з падінням гемоглобіну  $\geq 5$  г/дл.

<sup>с</sup> 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  $\geq 3$  г/дл, але  $< 5$  г/дл.

#### *Зведена таблиця побічних реакцій*

У таблиці 6 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).

Геморагічні і негеморагічні побічні реакції

Таблиця 6

| Клас органів і систем              | Часто    | Нечасто                                                     | Рідко           | Частота невідома                                                                                    |
|------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| З боку крові і лімфатичної системи | анемія   |                                                             | тромбоцитопенія | тромботична<br>тромбоцитопенічна<br>пурпура (ТТП) –<br>див. розділ<br>«Особливості<br>застосування» |
| З боку імунної системи             |          | гіперчутливість,<br>включаючи<br>ангіоневротичний<br>набряк |                 |                                                                                                     |
| З боку органу зору                 |          | крововилив в око                                            |                 |                                                                                                     |
| З боку судин                       | гематома |                                                             |                 |                                                                                                     |



|                                                                                     |                                                                                  |                                                                                                                                   |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <i>З боку<br/>дихальної<br/>системи,<br/>грудної<br/>клітини і<br/>середостіння</i> | носова<br>кровотеча                                                              | кровохаркання                                                                                                                     |  |  |
| <i>Шлунково-<br/>кишкові<br/>розлади</i>                                            | шлунково-<br>кишкові<br>кровотечі                                                | заочеревинна<br>кровотеча,<br><br>ректальна<br>кровотеча,<br><br>наявність<br>незміненої крові<br>в калі,<br><br>кровотеча з ясен |  |  |
| <i>З боку шкіри<br/>і підшкірної<br/>клітковини</i>                                 | висипання,<br>екхімоз                                                            |                                                                                                                                   |  |  |
| <i>З боку нирок і<br/>сечовивідних<br/>шляхів</i>                                   | гематурія                                                                        |                                                                                                                                   |  |  |
| <i>Загальні<br/>розлади і<br/>розлади в<br/>місці<br/>введення</i>                  | гематома в<br>місці<br>пункції<br>судин,<br><br>крововилив<br>у місці<br>пункції |                                                                                                                                   |  |  |

|                                                    |          |                             |                       |  |
|----------------------------------------------------|----------|-----------------------------|-----------------------|--|
| Травми,<br>отруєння і<br>процедурні<br>ускладнення | контузія | Постпроцедурна<br>кровотеча | підшкірна<br>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**

Неураксфарм Фармасьютікалс, С.Л.

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

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