ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

САГРАДА®

(SAGRADA)

Склад:

діюча речовина: прасугрель;

1 таблетка містить прасугрелю 10 мг;

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

Суміш для покриття: Opadry II 32K230012 Orange*

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

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

Код АТХ В01А С22.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Прасугрель є інгібітором активації та агрегації тромбоцитів через необоротне зв’язування його активного метаболіту з рецепторами АДФ класу Р2Y12 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 прасугрелем 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. Опосередковане прасугрелем інгібування агрегації тромбоцитів демонструє низьку міжсуб'єктну (9 %) та внутрішньосуб'єктну (12 %) варіабельність 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 ≥ 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 лікарського засобу 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 спостерігалося при застосуванні прасугрелю. Такий перехід із 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 застосування клопідогрелю 150 мг або прасугрелю 10 мг протягом 14 днів. Більш сильне інгібування агрегації тромбоцитів спостерігалося 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 з початкової навантажувальної дози 600 мг клопідогрелю або плацебо, що вводиться при зверненні до лікарні перед коронарною ангіографією, на навантажувальну 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 дослідження TRITON порівнювали прасугрель з клопідогрелем, які застосовували з ацетилсаліцилової кислотою (АСК) та іншими лікарськими засобами згідно зі стандартами лікування. TRITON – це багатоцентрове міжнародне рандомізоване подвійно 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 заплановано 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 місяця (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 GP IIb/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 внаслідок серцево-судинної події. 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 настання вторинних кінцевих точок, включаючи тромбоз стента (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»). 92 % популяції пацієнтів були представниками європеоїдної раси, 26 % становили жінки і 39 % – особи віком ≥ 65 років. Ефективність прасугрелю не залежала від супутньої терапії, включаючи гепарин/ низькомолекулярні гепарини, бівалірудин, внутрішньовенні інгібітори GPIIb/IIIa, гіполіпідемічні лікарські засоби, 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 дослідженні 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 чи маса тіла пацієнта, географічний регіон, використання GPIIb /IIIa інгібіторів та типу стента.

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

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

Для пацієнтів віком ≥ 75 років із цукровим діабетом, ІМ ЗП ST, підвищеним ризиком тромбозу стента або з рецидивами захворювання користь від застосування прасугрелю більш очевидна.

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

Таблиця 1

Пацієнти з наслідками у первинному аналізі TRITON

Наслідки	**Прасугрель АСК**	**Клопідогрель АСК**	**Коефіцієнт небезпеки (HR) (95 % CI)**	**p-значення**
Всі ГКС	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Первинні комбіновані наслідки Смерть від серцево-судинних захворювань (ССЗ), нелетальний ІМ або нелетальний інсульт	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
Первинні індивідуальні наслідки				
Смерть від серцево-судинних захворювань	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Нелетальний ІМ	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Нелетальний інсульт	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
НС/ІМ БП ST **Первинні комбіновані наслідки**	**(N = 5044) %**	**(N = 5030) %**		
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
ІМ ЗП ST **Первинні комбіновані наслідки**	**(N = 1769) %**	**(N = 1765) %**		
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 належать статистика виникнення явного або ймовірного тромбозу стента 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; OP

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; ОР 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 % зниженням тромбозу стента протягом 15-місячного періоду спостереження. Зниження частоти виникнення тромбозу стента спостерігалося як на початку прийому прасугрелю, так і після 30 днів його застосування і для голих металевих стентів, і для стентів з покриттям лікарським засобом.

При аналізі пацієнтів, які пережили ішемічну подію, прийом прасугрелю був пов'язаний зі зниженням частоти подальших подій первинних кінцевих точок (7,8 % при застосуванні прасугрелю та 11,9 % при застосуванні 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 АКШ великої кровотечі за шкалою TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) 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 за шкалою TIMI, не пов'язаними з АКШ, порівняно з пацієнтами, які приймали клопідогрель.

Результати фармакодинамічного/фармакогеномного дослідження за участю 720 азіатських пацієнтів з ГКС, які перенесли 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, маса тіла яких менше 60 кг, а 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 за шкалою TIMI (включаючи небезпечні для життя, смертельні та внутрішньочерепні кровотечі) була однаковою у пацієнтів, які отримували прасугрель, та пацієнтів, які застосовували клопідогрель. У ході дослідження методом сліпого відбору були відібрані пацієнти віком понад 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 з масою тіла ≥ 60 кг, які отримували 10 мг прасугрелю, за частотою виникнення ССЗ не було жодної різниці між групою застосування 5 мг прасугрелю, та групою застосування 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 демонстрував більший антиагрегантний ефект, ніж клопідогрель 75 мг. Прасугрель слід застосовувати з обережністю пацієнтам віком понад 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 порівняні з пацієнтами, які отримували навантажувальну дозу 60 мг під час ЧКВ (n = 1996). Зокрема, прасугрель несуттєво знижував частоту комбінованої кінцевої точки смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ), інфаркту міокарда (ІМ), інсульту, термінової реваскуляризації (urgent revascularization (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. Ступінь досягнення ключової мети – безпеки при усіх великих кровотечах за шкалою TIMI (АКШ та події, не пов'язані з АКШ) протягом 7 днів з моменту сліпого відбору серед усіх пацієнтів, які отримували лікування, був значно вищим 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 III фази вивчали застосування прасугрелю (n = 171) порівняно з плацебо (n = 170) для зменшення вазооклюзійного кризу у пацієнтів віком від 2 до 18 років із серпоподібноклітинною анемією. 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 всередину 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 лікарського засобу.

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 лікарського засобу натще 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 всередину. Прасугрель швидко гідролізується в кишечнику в тіолактон, який потім перетворюється в активний метаболіт в основному ізоферментами цитохрому Р450, 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 (діапазон 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 суб'єкта. AUC активного метаболіту на 19 % вища у літніх пацієнтів (віком від 75 років) порівняно з пацієнтами віком до 75 років. Прасугрель слід з обережністю застосовувати пацієнтам віком від 75 років через потенційний ризик кровотечі (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). У дослідженні за участю пацієнтів зі стабільним перебігом атеросклеротичного процесу AUC активного метаболіту в осіб віком від 75 років при прийомі 5 мг прасугрелю приблизно вдвічі менша, ніж у осіб 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 (класи 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 Чайлда – 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 дія на агрегацію тромбоцитів подібні у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 $м^2$ 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 % більша у здорових

добровольців і пацієнтів з масою тіла менше 60 кг порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥ 60 кг. З обережністю слід застосовувати прасугрель пацієнтам з масою тіла менше 60 кг через потенційний ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). У дослідженні за участю пацієнтів зі стабільним атеросклерозом середній показник AUC активного метаболіту в осіб з масою тіла менше 60 кг, які приймали 5 мг прасугрелю, був на 38 % нижчим, ніж у осіб з масою тіла ≥ 60 кг, які приймали 10 мг прасугрелю, при цьому антиагрегантний 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 пацієнта) приблизно на 19 % вища у осіб монголоїдної раси порівняно з представниками європеоїдної раси. Відмінностей між особами китайської, японської та корейської національностей виявлено не було. У представників негроїдної раси й осіб латиноамериканського походження експозиція порівнянна з такою в осіб європеоїдної раси. Корекція дози залежно від етнічної належності пацієнта не потрібна.

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»).

Клінічні характеристики

Показання

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

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

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

Протипоказання

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

Активна кровотеча.

Інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі.

Тяжка печінкова недостатність (клас С за Чайлдом – П’ю).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

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

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

Прасугрель може застосовуватися одночасно з лікарськими засобами, які метаболізуються ферментами цитохрому Р450 (включаючи статини), або з лікарськими засобами, які є індукторами або інгібіторами ферментів Р450. Прасугрель також можна застосовувати одночасно з АСК, гепарином, дигоксином і лікарськими засобами, що підвищують pH 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 використовуваного інгібітора GP IIb/IIIa відсутня) без доказів клінічно значущих несприятливих взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на прасугрель

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

Гепарин. Одноразове внутрішньовенне введення болюсної дози нефракціонованого гепарину (100 ОД/кг) істотно не змінює опосередкованого прасугрелем 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 опосередковане прасугрелем інгібування агрегації тромбоцитів. Отже, не передбачається впливу статинів, що є субстратами CYP3A, на фармакокінетику прасугрелю або опосередковане прасугрелем інгібування агрегації тромбоцитів.

Лікарські засоби, що підвищують pH шлунка. Щоденне спільне застосування ранітидину (блокатор H_2-рецепторів) або лансопразолу (блокатор 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 протонної помпи або блокатора H_2-рецептора. Введення навантажувальної дози прасугрелю 60 мг без одночасного застосування блокаторів протонної помпи може забезпечити найбільш швидкий початок дії.

Інгібітори CYP3A. Кетоконазол (400 мг/добу), селективний і потужний інгібітор CYP3A4 і CYP3A5, не впливав на опосередковане прасугрелем інгібування агрегації тромбоцитів або AUC і T_{max} активного метаболіту прасугрелю, але зменшував C_{max} на 34 % до 46 %. Отже, інгібітори CYP3A, такі як протигрибкові засоби, 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 Р450. Рифампіцин (600 мг/добу), потужний індуктор CYP3A і CYP2B6 та індуктор CYP2C9, CYP2C19 і CYP2C8, суттєво не змінює фармакокінетику прасугрелю. Отже, відомі індуктори CYP3A, такі як рифампіцин, карбамазепін та інші індуктори цитохромів Р450, як очікується, не будуть суттєво впливати на фармакокінетику активного метаболіту.

Морфін та інші опіоїди. Затримка і зниження дії пероральних інгібіторів P2Y12, 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 бути характерною для інших опіоїдів. Клінічна значущість невідома, але доступні дані вказують на можливість зниження ефективності прасугрелю при спільному застосуванні з морфіном. При необхідності призначення морфіну пацієнтам з ГКС, у яких швидке інгібування P2Y12 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 впливає на фармакокінетику S-варфарину. Через потенційно підвищений ризик кровотечі варфарин і прасугрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Особливості застосування

Ризик кровотечі

У 3 фазі клінічних досліджень (TRITON) ключовими критеріями виключення були підвищений ризик кровотечі, анемія, тромбоцитопенія, патологічні внутрішньочерепні утворення в анамнезі. У пацієнтів з ГКС, які перенесли ЧКВ і застосовували прасугрель та АСК, підвищений ризик великих і малих кровотеч відповідно до шкали TIMI. Таким чином, застосування прасугрелю пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі слід розглядати тільки тоді, коли користь від запобігання ішемічним подіям 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»). Таким пацієнтам підтримуюча доза 10 мг не рекомендується; слід застосовувати підтримуючу дозу 5 мг;

• одночасно приймають лікарські засоби, які можуть збільшити ризик кровотеч, включаючи пероральні антикоагулянти, клопідогрель, НПЗЗ і фібринолітики.

Пацієнтам 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 ішемічним подіям переважують 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 пацієнтам з нирковою недостатністю, включаючи пацієнтів з ТНН, і пацієнтам з помірною печінковою недостатністю обмежений. У цих пацієнтів може бути підвищений ризик кровотечі. Тому прасугрель слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам.

Пацієнтам слід повідомити, що може бути потрібно 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 за участю 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 можливе збільшення частоти (у 3 рази) і тяжкості кровотеч протягом 7 днів після відміни прасугрелю.

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

Гіперчутливість, включаючи ангіоневротичний набряк

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

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)

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

Морфін і інші опіоїди

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

Важлива інформація про допоміжні речовини

Лактоза

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

Натрію кроскармелоза

Цей лікарський засіб містить 30 мг натрію в 1 таблетці. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

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 вагітної 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 лікарського засобу не рекомендовано.

Фертильність

Прасугрель не впливає 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^2).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Очікується, що прасугрель не впливатиме або матиме незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Дорослі

Застосування 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 призвести 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 такому дозуванні не застосовується пацієнтам віком від 75 років.

Лікарський засіб у такому 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 (класи А і В за Чайлдом – П’ю). Є обмежений досвід застосування пацієнтам 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

Лікарський засіб приймають перорально, незалежно від вживання їжі. Неприпустимо ламати таблетку перед прийомом. Прийом навантажувальної дози прасугрелю 60 мг натще може забезпечити найбільш швидкий початок дії.

Діти

Безпеку і ефективність застосування прасугрелю дітям (віком до 18 років) не встановлено.

Передозування

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

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

Побічні реакції

Безпека застосування пацієнтам 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 місяця (5802 пацієнти лікувалися більше 6 місяців, 4136 пацієнтів лікувалися більше 1 року). Частота відміни досліджуваного лікарського засобу 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 лікарського засобу (2,5 % при застосуванні прасугрелю і 1,4 % при застосуванні клопідогрелю).

Кровотечі

Кровотечі, не пов'язані з АКШ

Частота кровотеч, не пов'язаних з АКШ, вивчалася у дослідженні TRITON (див. таблицю 2). Частота виникнення великих кровотеч за шкалою TIMI, які не пов'язані з АКШ, включаючи кровотечі, що загрожують життю, та летальні, а також за шкалою TIMI малих кровотеч була достовірно вища при лікуванні прасугрелем, ніж клопідогрелем, у пацієнтів з НС/ІМ БП ST та всіх АСК популяціях. Суттєвої різниці не спостерігалося у популяції пацієнтів з ІМ ЗП ST. Найпоширенішими були спонтанні кровотечі шлунково-кишкового тракту (1,7 % у групі прасугрелю та 1,3 % у групі клопідогрелю); найчастіше місцем спровокованої кровотечі було місце пункції артерії (показник 1,3 % у групі прасугрелю та 1,2 % у групі клопідогрелю).

Таблиця 2

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

Побічна реакція	Всі ГКС		НС/ ІМ БП ST		ІМ ЗП ST	
	Прасугрель[б] АСК (N = 6741)	*Клопідог-рель[б] АСК (N = 6716)*	*Прасугрель[б] АСК (N = 5001)*	*Клопідо-грель[б] АСК (N = 4980)*	*Прасугрель[б] АСК (N = 1740)*	*Клопідо-грель[б] АСК (N = 1736)*
Великі кровотечі[в] за TIMI	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Кровотечі, що загрожують життю[г]	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Летальні	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Симптоматичні ВЧК[д]	0,3	0,3	0,3	0,3	0.2	0,2
Кровотечі, що потребують інотропів	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2

Кровотечі, що потребують хірургічного втручання	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Кровотечі, що потребують переливання (≥ 4 одиниць)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Малі кровотечі[е] за TIMI	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

[а] Зафіксовані випадки визначені за критеріями класифікації TIMI-дослідної комісії з тромболізису при інфаркті міокарда.

[б] У разі необхідності застосовували іншу стандартну терапію. У клінічних дослідженнях 3 фази всі пацієнти відповідно до протоколу також приймали АСК.

[в] Будь-який внутрішньочерепний крововилив або кровотеча з наявністю клінічних проявів, що супроводжується зниженням гемоглобіну ≥ 5 г/дл.

[г] Кровотечі, що загрожують життю, – підгрупа великих кровотеч за класифікацією TIMI, яка в т. ч. включає види кровотеч, зазначені нижче. Пацієнти можуть бути зараховані більш ніж до однієї групи.

[д] Внутрішньочерепна кровотеча (ВЧК).

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

Таблиця 3

Частота великих і малих кровотеч за класифікацією TIMI, не пов’язаних з АКШ, у пацієнтів віком понад 75 років

Вік	Прасугрель 10 мг	Клопідогрель 75 мг
≥ 75 років (N = 1785)*	9,0 % (1,0 % летальні)	6,9 % (0,1 % летальні)
< 75 років (N = 11672)*	3,8 % (0,2 % летальні)	2,9 % (0,1 % летальні)
< 75 років (N = 7180)**	2,0 % (0,1 % летальні)[а]	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:

[а] 10 мг прасугрелю; 5 мг прасугрелю, якщо маса тіла < 60 кг.

Таблиця 4

Частота великих і малих кровотеч за класифікацією TIMI, не пов’язаних з АКШ, залежно від маси тіла пацієнта

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; 5 мг прасугрелю, якщо ≥ 75 років.

Пацієнти з масою тіла ≥ 60 кг і віком до 75 років

У пацієнтів з масою тіла ≥ 60 кг і віком до 75 років не пов’язані з АКШ випадки великої або малої кровотечі за класифікацією TIMI становили 3,6 % при застосуванні прасугрелю і 2,8 % при застосуванні клопідогрелю; частота летальних кровотеч становила відповідно 0,2 % і 0,1 %.

АКШ-пов’язані кровотечі

У фазі 3 клінічних випробувань 437 пацієнтам було проведено АКШ. Частота пов’язаних з АКШ великих чи малих кровотеч за шкалою TIMI 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 лікарського засобу. У пацієнтів, які отримали тієнопіридини протягом 3 днів до АКШ, частота великої чи малої кровотечі за шкалою TIMI 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.

У пацієнтів, які отримали останню дозу тієнопіридину більше ніж за 7 днів до АКШ, частота пов’язаних з АКШ кровотеч була однаковою в обох групах лікування.

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

У клінічному дослідженні за участю пацієнтів з ІМ БП ST (дослідження ACCOAST), де коронарну ангіографію призначали протягом 2–48 годин після рандомізації, навантажувальну дозу 30 мг давали в середньому за 4 години до коронарної ангіографії з подальшим навантаженням 30 мг під час ЧКВ. При такій схемі призначення існує підвищений ризик перипроцедурної кровотечі (не пов’язані з АКШ), і вона не має ніякої додаткової користі порівняно зі схемою, коли навантажувальну дозу 60 мг застосовують під час ЧКВ (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Таблиця 5

Частота не пов’язаних з АКШ кровотеч за шкалою TIMI протягом 7 днів лікування

Побічні реакції	Прасугрель перед коронарною ангіографією[a] (N = 2037), %	Прасугрель на момент ЧКВ[a] (N = 1996), %
Велика кровотеча[б] за шкалою TIMI	1,3	0,5
Кровотечі, що загрожують життю[c]	0,8	0,2

Летальні	0,1	0,0
Симптоматичні ВЧК[d]	0,0	0,0
Кровотечі, що потребують інотропів	0,3	0,2
Кровотечі, що потребують хірургічного втручання	0,4	0,1
Кровотечі, що потребують переливання (≥ 4 одиниць)	0,3	0,1
Малі кровотечі[e] за шкалою TIMI	1,7	0,6

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

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

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

[d] ВЧК – внутрішньочерепний крововилив.

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

Зведена таблиця побічних реакцій

У таблиці 6 наведено інформацію про геморагічні і негеморагічні побічні реакції (дослідження TRITON), а також про ті, що були спонтанно зареєстровані. Побічні реакції згруповано за частотою і класами систем органів. Частота визначена таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100); рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не може бути оцінено за наявними даними).

Таблиця 6

Геморагічні і негеморагічні побічні реакції

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

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	носова кровотеча	кровохаркання	
Шлунково-кишкові розлади	шлунково-кишкові кровотечі	заочеревинна кровотеча, ректальна кровотеча, наявність незміненої крові в калі, кровотеча з ясен	
З боку шкіри і підшкірної клітковини	висипання, екхімоз		
З боку нирок і сечовивідних шляхів	гематурія		
Загальні розлади і розлади в місці введення	гематома в місці пункції судин, крововилив у місці пункції		
Травми, отруєння і процедурні ускладнення	контузія	постпроцедурна кровотеча	підшкірна гематома

Таблиця 7

Частота виникнення інсульту в фазі 3 клінічного випробування у пацієнтів з ТІА або інсультом в анамнезі чи без нього (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 підозрювані небажані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

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