

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Кордіпраз

(Cordipras)

Склад:

діюча речовина: прасугрель;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить прасугрелю 5 мг або 10 мг у вигляді прасугрелю гідроброміду;

допоміжні речовини: ядро: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гліцеролу дибегенат, сахарози стеарат;

плівкова оболонка для таблеток по 5 мг: спирт полівініловий частково гідролізований, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 3350, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172);

плівкова оболонка для таблеток по 10 мг: спирт полівініловий частково гідролізований, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 3350, 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, по 5 мг: жовті овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням "P5" з одного боку, гладкі з іншого боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг: бежеві овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням "P10" з одного боку та з лінією розлому з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину.
Код АТХ В01АС22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Прасугрель є інгібітором активації та агрегації тромбоцитів за рахунок

необоротного зв'язування його активного метаболіту з $P2Y_{12}$ рецепторами аденозиндифосфату (АДФ) на тромбоцитах. Оскільки тромбоцити беруть участь у виникненні та/або розвитку тромботичних ускладнень при атеросклерозі, інгібування функції тромбоцитів може призвести до зменшення частоти серцево-судинних ускладнень, таких як смерть, інфаркт міокарда або інсульт. Після застосування прасугрелю у навантажувальній дозі 60 мг інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів відбувається за 15 хвилин (5 мкМ АДФ) і 30 хвилин (20 мкМ АДФ). Максимальне інгібування прасугрелем АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів становить 83% (5 мкМ АДФ) і 79% (20 мкМ АДФ), в обох випадках у 89% здорових осіб і пацієнтів зі стабільним атеросклерозом досягається щонайменше 50% інгібування агрегації тромбоцитів через 1 годину. Опосередковане прасугрелем інгібування агрегації тромбоцитів демонструє низьку варіабельність у різних осіб (9%) і у окремої особи (12%) (і при 5 мкМ АДФ і при 20 мкМ АДФ). Середнє інгібування агрегації тромбоцитів у рівноважному стані становило 74% і 69% відповідно для 5 мкМ АДФ і 20 мкМ АДФ, і досягалось через 3-5 днів прийому 10 мг підтримувальної дози прасугрелю з навантажувальною дозою 60 мг. Понад 98% осіб мали $\geq 20\%$ інгібування агрегації тромбоцитів при підтримувальному дозуванні. Агрегація тромбоцитів поступово поверталася до вихідних значень через 7-9 днів після прийому одноразової навантажувальної дози прасугрелю 60 мг і через 5 днів після припинення прийому підтримувальної дози у рівноважному стані.

Дані щодо переходу з іншого препарату. Після застосування 75 мг клопідогрелю 1 раз на добу впродовж 10 днів 40 здорових осіб були переведені на 10 мг прасугрелю 1 раз на добу з навантажувальною дозою 60 мг або без неї. При застосуванні прасугрелю спостерігалось подібне або більш високе інгібування агрегації тромбоцитів. Перехід безпосередньо на навантажувальну дозу прасугрелю 60 мг призводив до найшвидшого початку більш високого інгібування тромбоцитів. Після застосування навантажувальної дози клопідогрелю 900 мг (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)) 56 осіб з гострим коронарним синдромом (ГКС) лікувалися 14 днів або прасугрелем 10 мг 1 раз на добу або клопідогрелем 150 мг 1 раз на добу, а потім були переведені або на клопідогрель 150 мг 1 раз на добу або на прасугрель 10 мг 1 раз на добу ще на 14 днів. Більш високе інгібування агрегації тромбоцитів спостерігалось у пацієнтів, які були переведені на прасугрель 10 мг, якщо порівнювати з пацієнтами, які отримували 150 мг клопідогрелю. У дослідженні за участю 276 пацієнтів із ГКС, яким проводилося черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), перехід з початкової навантажувальної дози 600 мг клопідогрелю або плацебо, прийнятих після госпіталізації і до коронарної ангіографії, на 60 мг навантажувальної дози прасугрелю, прийнятого під час ЧКВ, спричиняв подібне підвищене інгібування агрегації тромбоцитів протягом 72 годин дослідження.

Фармакокінетика.

Прасугрель є проліками і швидко метаболізується *in vivo* до активного метаболіту і неактивних метаболітів. Експозиція активного метаболіту (AUC) характеризується помірною або низькою варіабельністю у різних осіб (27%) і у окремої особи (19%). Фармакокінетика прасугрелю подібна у здорових осіб, пацієнтів зі стабільним атеросклерозом і пацієнтів, які перенесли ЧКВ.

Абсорбція. Прасугрель швидко всмоктується і метаболізується, пікова плазмова концентрація активного метаболіту (C_{max}) досягається приблизно через 30 хвилин. Експозиція активного метаболіту (AUC) збільшується пропорційно в діапазоні терапевтичних доз. У дослідженні за участю здорових осіб вживання жирної та висококалорійної їжі не впливало на AUC активного метаболіту, але спостерігалось зменшення C_{max} на 49% і збільшення часу до досягнення C_{max}

($T_{\max}$) з 0,5 до 1,5 години. У дослідженні TRITON прасугрель застосовували незалежно від вживання їжі. Тому прасугрель можна приймати незалежно від вживання їжі, однак прийом навантажувальної дози прасугрелю натще може забезпечити найбільш швидкий початок дії.

Розподіл. Зв'язування активного метаболіту із сироватковим альбуміном людини становить 98%.

Біотрансформація. Після перорального застосування прасугрель не виявляється у плазмі. Він швидко гідролізується у кишечнику до тіолактону, який потім перетворюється на активний метаболіт під дією ізоферментів цитохрому P450, в основному CYP3A4 і CYP2B6, меншою мірою – CYP2C9 і CYP2C19. Активний метаболіт метаболізується до двох неактивних сполук шляхом S-метилування або кон'югації з цистеїном. У здорових осіб, пацієнтів зі стабільним атеросклерозом і пацієнтів із ГКС, які отримували прасугрель, не виявлено релевантного впливу генетичних варіацій CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 на фармакокінетику прасугрелю або інгібування ним агрегації тромбоцитів.

Виведення. Близько 68% дози прасугрелю виводиться з сечею і 27% з калом у вигляді неактивних метаболітів. Період напіввиведення активного метаболіту становить приблизно 7,4 години (від 2 до 15 годин).

Фармакокінетика в особливих популяціях

Пацієнти літнього віку. У дослідженні за участю здорових осіб віком від 20 до 80 років вік не впливав значною мірою на фармакокінетику прасугрелю або інгібування ним агрегації тромбоцитів. У великому клінічному дослідженні 3 фази середня розрахункова експозиція (AUC) активного метаболіту була на 19% вищою у пацієнтів віком ≥ 75 років порівняно з особами віком < 75 років. Прасугрель слід застосовувати з обережністю пацієнтам віком ≥ 75 років через потенційний ризик кровотеч. У дослідженні за участю осіб зі стабільним атеросклерозом середній AUC активного метаболіту у пацієнтів віком ≥ 75 років, які приймали прасугрель у дозі 5 мг, був приблизно на половину меншим, ніж у пацієнтів віком < 65 років, які приймали 10 мг прасугрелю, при цьому антитромбоцитарний ефект 5 мг був знижений, проте не постулався ефекту в порівнянні з 10 мг.

Порушення функції печінки. Для пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки (клас A і B за Чайлдом-П'ю) корекція дози не потрібна. Фармакокінетика прасугрелю та його інгібувальна дія на агрегацію тромбоцитів були подібними у осіб з легким або помірним порушенням функції печінки порівняно зі здоровими особами. Фармакокінетика і фармакодинаміка прасугрелю у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки не вивчалися. Прасугрель не можна застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки.

Порушення функції нирок. Для пацієнтів з порушенням функції нирок, у тому числі пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), корекція дози не потрібна. Фармакокінетика прасугрелю і його інгібувальна дія на агрегацію тромбоцитів подібні у пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації $30- < 50$ мл/хв/1,73 м²) і здорових осіб. Опосередковане прасугрелем інгібування агрегації тромбоцитів було також подібним у пацієнтів з ТСНН, які потребували гемодіалізу, і здорових осіб, хоча у пацієнтів з ТСНН спостерігалось зниження $C_{\max}$ і AUC активного метаболіту – на 51% і 42% відповідно.

Маса тіла. Середня експозиція (AUC) активного метаболіту прасугрелю приблизно на 30-40%

вища у здорових осіб і пацієнтів з масою тіла <60 кг порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥60 кг. Прасугрель слід застосовувати з обережністю пацієнтам з масою тіла <60 кг через потенційний ризик кровотеч. У дослідженні у осіб зі стабільним атеросклерозом середня AUC активного метаболіту у пацієнтів <60 кг, які приймали 5 мг прасугрелю, була на 38% нижче, ніж у пацієнтів ≥60 кг, які приймали 10 мг прасугрелю, при цьому антитромбоцитарний ефект 5 мг був подібним до ефекту 10 мг.

Етнічна приналежність. У клінічних дослідженнях AUC активного метаболіту після коригування за масою тіла був приблизно на 19% вищим у осіб китайської, японської і корейської національностей порівняно з представниками європеїдної раси, що переважно пов'язано з вищою експозицією у осіб монголоїдної раси <60 кг. Не виявлено відмінностей у експозиції між особами китайської, японської і корейської національностей. У осіб негроїдної раси і осіб латиноамериканського походження експозиція порівнянна з такою у осіб європеїдної раси. Не рекомендується проводити корекцію дози на основі винятково етнічної приналежності.

Стать. У здорових осіб і пацієнтів фармакокінетика прасугрелю подібна у чоловіків і жінок.

Діти. Фармакокінетика і фармакодинаміка прасугрелю у дітей не вивчалися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Кордіпраз у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою показаний для запобігання атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів із гострим коронарним синдромом, тобто:

- нестабільна стенокардія (НС),
- інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (ІМБПST) або
- інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (ІМЗПST),

яким проводиться первинне або відстрочене черезшкірне коронарне втручання.

Див. також розділ «Фармакологічні властивості».

Протипоказання.

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

Активна патологічна кровотеча.

Інсульт або транзиторна ішемічна атака (TIA) в анамнезі.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Варфарин. Супутнє застосування прасугрелю з похідними кумарину, крім варфарину, не вивчалось. З огляду на можливе підвищення ризику кровотечі слід дотримуватись обережності при супутньому застосуванні варфарину (або інших похідних кумарину) і прасугрелю (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Супутнє застосування з НПЗЗ (тривалий прийом) не вивчалось. З огляду на можливе підвищення ризику кровотечі слід дотримуватись обережності при супутньому тривалому застосуванні НПЗЗ (у тому числі й інгібіторів ЦОГ-2) і прасугрелю (див. розділ «Особливості застосування»).

Прасугрель можна застосовувати супутньо з лікарськими засобами, які метаболізуються ферментами цитохрому Р450 (у тому числі зі статинами), або з лікарськими засобами, що є індукторами чи інгібіторами ферментів цитохрому Р450. Також можна застосовувати супутньо прасугрель з АСК, гепарином, дигоксином і лікарськими засобами, які підвищують рН у шлунку, у тому числі з інгібіторами протонної помпи та H_2 -блокаторами.

Хоча не проводили досліджень специфічних взаємодій, у клінічному дослідженні прасугрель застосовували супутньо з низькомолекулярним гепарином, бівалірудином, інгібіторами глікопротеїну IIb/IIIa (відсутня інформація щодо типу інгібітора глікопротеїну IIb/IIIa, який використовувався), при цьому не було свідчень про виникнення клінічно значущих небажаних взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на прасугрель

Ацетилсаліцилова кислота. Прасугрель слід застосовувати разом з АСК. Хоча при фармакодинамічній взаємодії з АСК можливий підвищений ризик кровотечі, ефективність і безпеку прасугрелю продемонстровано у пацієнтів, які приймали прасугрель супутньо з АСК.

Гепарин. Одноразове внутрішньовенне введення болюсної дози нефракційованого гепарину (100 ОД/кг) істотно не змінює опосередкованого прасугрелем інгібування агрегації тромбоцитів. Так само прасугрель істотно не змінює вплив гепарину на показники коагуляції. Таким чином, обидва лікарські засоби можна застосовувати супутньо. При супутньому застосуванні прасугрелю з гепарином можливе підвищення ризику кровотечі.

Статини. Аторвастатин (80 мг на добу) не змінював фармакокінетику прасугрелю і інгібування ним агрегації тромбоцитів. Тому не очікується, що статини, які є субстратами СYP3A, матимуть вплив на фармакокінетику прасугрелю або інгібування ним агрегації тромбоцитів.

Лікарські засоби, які підвищують рН у шлунку. Щоденне супутнє застосування ранітидину (H_2 -блокатор) або лансопразолу (інгібітор протонної помпи) не змінювало AUC та T_{max} активного метаболіту прасугрелю, однак знижувало C_{max} на 14% і 29% відповідно. У клінічному дослідженні прасугрель призначався без урахування супутнього застосування інгібітора протонної помпи або H_2 -блокатора. Застосування навантажувальної дози 60 мг прасугрелю без супутнього застосування інгібіторів протонної помпи може забезпечити найшвидший початок дії.

Інгібітори СYP3A4. Кетоконазол (400 мг на добу), селективний і потужний інгібітор СYP3A4 і СYP3A5, не впливав на опосередковане прасугрелем інгібування агрегації тромбоцитів або на AUC і T_{max} активного метаболіту прасугрелю, однак знижував C_{max} відповідно на 34-46%. Тому не очікується, що інгібітори СYP3A4, такі як протигрибкові засоби класу азолів, інгібітори протеази ВІЛ, кларитроміцин, телітроміцин, верапаміл, дилтіазем, індинавір, ципрофлоксацин і грейпфрутовий сік, чинитимуть значний вплив на фармакокінетику активного метаболіту.

Індуктори цитохрому P450. Рифампіцин (600 мг на добу), потужний індуктор CYP3A і CYP2B6 та індуктор CYP2C9, CYP2C19 і CYP2C8, суттєво не змінював фармакокінетику прасугрелю. Тому не очікується, що відомі індуктори CYP3A, такі як рифампіцин, карбамазепін та інші індуктори цитохрому P450, суттєво впливатимуть на фармакокінетику активного метаболіту.

Морфін та інші опіоїди. У пацієнтів із ГКС, які отримували морфін, спостерігалось уповільнення і зниження експозиції пероральних інгібіторів P2Y12, у тому числі прасугрелю та його активного метаболіту. Ця взаємодія може бути пов'язана зі зниженням моторики шлунково-кишкового тракту і стосуватися інших опіоїдів. Клінічна значущість невідома, але наявні дані свідчать про ймовірність зниження ефективності прасугрелю у пацієнтів, які супутньо отримують прасугрель і морфін. У пацієнтів із ГКС, яким не можна відмінити терапію морфіном і для яких швидке інгібування P2Y12 вважається критичним, можна 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. З огляду на можливість підвищення ризику кровотечі, слід з обережністю застосовувати супутньо варфарин і прасугрель (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, які метаболізуються CYP2B6. Прасугрель є слабким інгібітором CYP2B6. У здорових осіб прасугрель на 23% знижував експозицію гідроксибупропіону – метаболіту бупропіону, що утворюється за допомогою CYP2B6. Цей ефект, імовірно, може мати клінічну значимість, лише коли прасугрель застосовується супутньо з лікарськими засобами, метаболізм яких відбувається під дією тільки CYP2B6 і які мають вузький терапевтичний діапазон (наприклад, циклофосфамід, ефавіренз).

Особливості застосування.

Ризик кровотечі. Під час клінічних досліджень (TRITON) ключовими критеріями виключення пацієнтів були підвищений ризик кровотечі, анемія, тромбоцитопенія, внутрішньочерепна патологія в анамнезі. У пацієнтів із ГКС, яким проводили ЧКВ і які отримували лікування прасугрелем та АСК, спостерігалось підвищення ризику великих та малих кровотеч відповідно до системи класифікації TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Тому застосування прасугрелю для пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі слід розглядати тільки тоді, коли користь від запобігання ішемічних подій перевищує ризик серйозних кровотеч.

Це особливо стосується пацієнтів:

- віком ≥ 75 років (див. далі);
- зі схильністю до кровотечі (наприклад, через недавню травму, недавню операцію, недавню чи рецидивуючу шлунково-кишкову кровотечу або активну виразкову хворобу);
- з масою тіла < 60 кг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції») (таким пацієнтам не рекомендується підтримувальна доза 10 мг, слід застосовувати підтримувальну

дозу 5 мг);

- які супутньо приймають лікарські засоби, що можуть збільшити ризик кровотечі, включаючи пероральні антикоагулянти, клопідогрель, НПЗЗ і фібринолітики.

Для пацієнтів з активною кровотечею, у яких необхідно нейтралізувати фармакологічну дію прасугрелю, може бути доцільною трансфузія тромбоцитів.

Під час прийому Кордіпазу інтенсивність менструацій може збільшитись. У такому разі рекомендовано звернутись до лікаря. Самостійно відмінити препарат не слід.

Застосування прасугрелю пацієнтам віком ≥ 75 років, як правило, не рекомендується. Його слід застосовувати тільки з обережністю після ретельної індивідуальної оцінки лікарем користі/ризиків, якщо користь від запобігання ішемічних подій переважає ризик серйозних кровотеч. У клінічному дослідженні у таких пацієнтів спостерігався вищий ризик кровотеч, у тому числі летальних, порівняно з пацієнтами віком < 75 років. Якщо призначено, слід застосовувати нижчу підтримувальну дозу (5 мг) – підтримувальна доза 10 мг не рекомендується.

Терапевтичний досвід застосування прасугрелю пацієнтам із нирковою недостатністю (у тому числі з ТСНН) і пацієнтам із помірною печінковою недостатністю обмежений. У таких пацієнтів можливе підвищення ризику кровотеч. Тому прасугрель слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам.

Необхідно повідомити пацієнтам, що у період лікування прасугрелем (у комбінації з АСК) може знадобитися більше часу, ніж зазвичай, щоб зупинити кровотечу, а також про те, що вони повинні повідомляти свого лікаря про будь-які незвичні кровотечі (місце або тривалість).

Ризик кровотечі, пов'язаний із часом навантажувальної дози при ІМБПСТ. У клінічному дослідженні (ACCOAST) за участю пацієнтів з ІМБПСТ, де пацієнтам планувалося проводити коронарну ангіографію протягом 2-48 годин після рандомізації, навантажувальна доза прасугрелю, призначена в середньому за 4 години до коронарної ангіографії, збільшувала ризик великих і малих перипроцедурних кровотеч порівняно з навантажувальною дозою прасугрелю під час ЧКВ. Тому пацієнти з НС/ІМБПСТ, яким проводиться коронарна ангіографія впродовж 48 годин після госпіталізації, повинні отримувати навантажувальну дозу під час ЧКВ (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Хірургія. Слід попередити пацієнтів, що вони повинні інформувати лікарів та стоматологів про те, що вони приймають прасугрель до планування будь-якої хірургічної операції та перед застосуванням будь-якого нового лікарського засобу. Якщо пацієнту необхідне проведення планового хірургічного втручання і антитромбоцитарний ефект небажаний, слід припинити прийом прасугрелю щонайменше за 7 днів до хірургічного втручання. У пацієнтів, яким проводиться аортокоронарне шунтування (АКШ) впродовж 7 днів після припинення застосування прасугрелю, можливе підвищення частоти (у 3 рази) і тяжкості кровотеч (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно ретельно оцінювати користь і ризик застосування прасугрелю для пацієнтів, у яких не була визначена коронарна анатомія і можливе проведення невідкладного АКШ.

Гіперчутливість, у тому числі ангіоневротичний набряк. Повідомлялося про реакції гіперчутливості, у тому числі про ангіоневротичний набряк, у пацієнтів, які приймали прасугрель, включаючи пацієнтів з реакціями гіперчутливості на клопідогрель в анамнезі. Рекомендується проводити моніторинг ознак гіперчутливості у пацієнтів з

алергією на тієнопіриди́ни (див. розділ «Побічні реакції»).

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП). Повідомлялося про ТТП при застосуванні прасугрелю. ТТП – серйозний стан, який вимагає негайного лікування.

Морфін та інші опіоїди. У пацієнтів, які супутньо отримували прасугрель і морфін, спостерігалось зниження ефективності прасугрелю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Сахарози стеарат. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими розладами, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарази-ізомальтази, не слід застосовувати цей лікарський засіб.

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 безпосереднього шкідливого впливу на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток. Оскільки результати досліджень репродуктивної токсичності на тваринах не завжди дозволяють спрогнозувати наслідки для людини, прасугрель можна застосовувати у період вагітності, тільки коли потенційна користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода.

Годування груддю. Невідомо, чи виділяється прасугрель у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що прасугрель виділяється у грудне молоко. Не рекомендується застосовувати прасугрель у період годування груддю.

Фертильність. Прасугрель не впливав на фертильність самців і самиць щурів при застосуванні перорально у дозах, що забезпечували експозицію майже у 240 разів вищу, ніж при рекомендованих підтримувальних добових дозах для людини (у перерахунку на мг/м²).

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

Очікується, що прасугрель не впливає або впливає неістотно на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі. Прийом прасугрелю слід починати з одноразового прийому навантажувальної дози 60 мг, далі приймають по 10 мг 1 раз на добу. Пацієнтам з НС/ІМБПСТ, яким проводиться коронарна ангіографія протягом 48 годин після госпіталізації, слід приймати навантажувальну дозу тільки під час проведення ЧКВ. Пацієнтам, які приймають прасугрель, також необхідно щодня приймати АСК (75-325 мг).

У пацієнтів із гострим коронарним синдромом, яким було проведено ЧКВ, передчасне припинення прийому будь-якого антитромбоцитарного засобу, включаючи прасугрель, може призводити до підвищення ризику тромбозу, інфаркту міокарда або смерті внаслідок основного захворювання. Рекомендується продовжувати лікування до 12 місяців, якщо не виникнуть показання для відміни прасугрелю.

Пацієнти віком ≥ 75 років. Застосування прасугрелю пацієнтам віком ≥ 75 років, як правило, не рекомендується. Якщо після ретельної індивідуальної оцінки користі/ризiku лікар вирішує, що лікування необхідне пацієнту віком ≥ 75 років, то після навантажувальної дози 60 мг слід призначити зменшену підтримувальну дозу 5 мг. Пацієнти віком ≥ 75 років мають більшу чутливість до кровотеч і вищу експозицію активного метаболіту прасугрелю.

Пацієнти з масою тіла < 60 кг. Прасугрель призначають одноразово в навантажувальній дозі 60 мг, далі приймають по 5 мг 1 раз на добу. Підтримувальна доза 10 мг не рекомендується. Це пов'язано з підвищенням експозиції активного метаболіту прасугрелю у крові і підвищеним ризиком кровотечі у пацієнтів з масою тіла < 60 кг при застосуванні дози 10 мг 1 раз на добу порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥ 60 кг.

Порушення функції нирок. Для пацієнтів з порушенням функції нирок, у тому числі пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, корекція дози не потрібна. Терапевтичний досвід щодо пацієнтів з порушенням функції нирок обмежений.

Порушення функції печінки. Для осіб з легким або помірним порушенням функції печінки (клас А і В за Чайлдом-П'ю) корекція дози не потрібна. Терапевтичний досвід щодо пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки обмежений. Прасугрель протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю).

Спосіб застосування

Для перорального застосування. Кордіпраз можна приймати незалежно від вживання їжі. Прийом навантажувальної дози прасугрелю 60 мг натще може забезпечити найбільш швидкий початок дії.

Таблетку 5 мг не можна розламувати або подрібнювати. Таблетку 10 мг можна розділити на рівні дози, розламавши її тільки 1 раз, таблетку не можна подрібнювати.

Діти.

Безпеку і ефективність застосування прасугрелю у дітей (віком до 18 років) не встановлено. Наявні обмежені дані щодо дітей із серповидноклітинною анемією.

Передозування.

Передозування прасугрелю може призвести до подовження часу кровотечі і до подальших ускладнень кровотечі. Немає даних щодо нейтралізації фармакологічного ефекту прасугрелю, однак, якщо необхідна швидка корекція подовженого часу кровотечі, можна розглянути трансфузію тромбоцитів і/або інших препаратів крові.

Побічні реакції.

Безпека у пацієнтів із ГКС, яким проводилося ЧКВ, оцінювалася в одному дослідженні з контролем клопідогрелем (TRITON), у якому 6741 пацієнт отримували лікування прасугрелем (навантажувальна доза 60 мг і підтримувальна доза 10 мг 1 раз на добу) в середньому впродовж 14,5 місяця (тривалість лікування 5802 пацієнтів становила понад 6 місяців, 4136 пацієнтів – більше 1 року). Частота відміни терапії за протоколом дослідження через побічні явища складала 7,2% для прасугрелю і 6,3% для клопідогрелю. Кровотеча була найпоширенішою побічною реакцією для обох препаратів, що призводила до припинення прийому препарату (2,5% для прасугрелю і 1,4% для клопідогрелю).

Кровотечі, не пов'язані з АКШ

У таблиці 1 відображена частота кровотеч, не пов'язаних із АКШ, у пацієнтів, що брали участь у дослідженні TRITON. Частота великих кровотеч (за TIMI), не пов'язаних із АКШ, у тому числі небезпечних для життя і летальних, а також малих кровотеч (за TIMI) була статистично значно вищою у осіб, які отримували лікування прасугрелем, порівняно з клопідогрелем, у популяції з НС/ІМБПСТ та в популяції, до якої входили всі пацієнти з ГКС. У групі з ІМЗПСТ суттєві відмінності не спостерігалися. Спонтанні кровотечі найчастіше виникали у шлунково-кишковому тракті (1,7% для прасугрелю і 1,3% для клопідогрелю), спровоковані кровотечі найчастіше виникали у місці пункції артерії (1,3% для прасугрелю і 1,2% для клопідогрелю).

Таблиця 1

Частота кровотеч, не пов'язаних із АКШ^a (% пацієнтів)

Побічна реакція	Всі ГКС		НС/ІМБПСТ		ІМЗПСТ	
	Прасугрель ^b АСК (N=6741)	Клопідогрель ^b АСК (N=6716)	Прасугрель ^b АСК (N=5001)	Клопідогрель ^b АСК (N=4980)	Прасугрель ^b АСК (N=1740)	Клопідогрель ^b АСК (N=1736)
Велика кровотеча за TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Небезпечна для життя ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Летальна	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
ВЧК ^e з клінічними проявами	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Вимагає інотропів	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Вимагає хірургічного втручання	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Вимагає трансфузії (≥4 одиниці)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Мала кровотеча за TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

^a Визначені за критеріями TIMI.

^b При необхідності застосовували іншу стандартну терапію.

^c Будь-який внутрішньочерепний крововилив або будь-яка кровотеча з клінічними проявами зі

зниженням рівня гемоглобіну ≥ 5 г/дл.

^d Небезпечна для життя кровотеча – підгрупа великих кровотеч за TIMI, до якої входять нижченаведені типи. Пацієнти можуть враховуватися у більш ніж одній категорії.

^e ВЧК внутрішньочерепний крововилив.

^f Кровотеча з клінічними проявами зі зниженням рівня гемоглобіну ≥ 3 г/дл, але < 5 г/дл.

Пацієнти віком ≥ 75 років

Таблиця 2

Частота великих або малих кровотеч (за TIMI), не пов'язаних із АКШ

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) ^a	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, яким проводилось ЧКВ.

** Дослідження TRILOGY-ACS у пацієнтів, яким не проводилось ЧКВ.

^a 10 мг прасугрелю; 5 мг прасугрелю при масі тіла < 60 кг.

Пацієнти < 60 кг

Таблиця 3

Частота великих або малих кровотеч (за TIMI), не пов'язаних із АКШ

Маса тіла	Прасугрель 10 мг	Клопідогрель 75 мг
< 60 кг (N=664)*	10,1% (0% летальні)	6,5% (0,3% летальні)
≥ 60 кг (N=12672)*	4,2% (0,3% летальні)	3,3% (0,1% летальні)
≥ 60 кг (N=7845)**	2,2% (0,2% летальні) ^a	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, яким проводилось ЧКВ.

** Дослідження TRILOGY-ACS у пацієнтів, яким не проводилось ЧКВ.

^a 10 мг прасугрелю; 5 мг прасугрелю якщо вік ≥ 75 років.

Пацієнти ≥ 60 кг і віком < 75 років

У пацієнтів із масою тіла ≥ 60 кг і віком < 75 років частота великих або малих кровотеч (за TIMI), не пов'язаних із АКШ, становила 3,6% для прасугрелю і 2,8% для клопідогрелю. Частота

летальних кровотеч становила 0,2% для прасугрелю і 0,1% для клопідогрелю.

Кровотечі, пов'язані з АКШ

Під час клінічних досліджень 3 фази 437 пацієнтам було проведене АКШ. У таких пацієнтів частота великих або малих кровотеч (за TIMI), пов'язаних із АКШ, становила 14,1% у групі прасугрелю і 4,5% у групі клопідогрелю. Підвищений ризик кровотеч у пацієнтів, які отримували лікування прасугрелем, зберігався до 7 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату. У пацієнтів, які отримували тієнопіридин протягом 3 днів до АКШ, великі або малі кровотечі (за TIMI) виникали з частотою 26,7% (12 із 45 пацієнтів) у групі прасугрелю, порівняно з 5,0% (3 із 60 пацієнтів) у групі клопідогрелю. У пацієнтів, які отримали останню дозу тієнопіридину за 4-7 днів до АКШ, частота кровотеч зменшилася до 11,3% (9 з 80 пацієнтів) у групі прасугрелю і 3,4% (3 із 89 пацієнтів) у групі клопідогрелю. Після 7 днів з моменту відміни препарату частота кровотеч, пов'язаних із АКШ, була подібною між групами лікування.

Ризик кровотечі, пов'язаний з часом навантажувальної дози при ІМБПСТ

У клінічному дослідженні (ACCOAST) за участю пацієнтів з ІМБПСТ, яким було заплановане проведення коронарної ангіографії впродовж періоду від 2 до 48 годин після рандомізації, у пацієнтів, які отримали навантажувальну дозу 30 мг в середньому за 4 години до коронарної ангіографії з наступною навантажувальною дозою 30 мг під час ЧКВ, підвищився ризик перипроцедурних кровотеч, не пов'язаних з АКШ, при цьому будь-яка додаткова користь від такої схеми лікування була відсутня, якщо порівнювати з пацієнтами, які отримали навантажувальну дозу 60 мг під час ЧКВ.

Таблиця 4

Частота кровотеч (за TIMI), не пов'язаних з АКШ, які спостерігалися у пацієнтів упродовж 7 днів

Побічна реакція	Прасугрель перед коронарною ангіографією ^a (N=2037), %	Прасугрель під час ЧКВ ^a (N=1996), %
Велика кровотеча за TIMI ^b	1,3	0,5
Небезпечна для життя ^c	0,8	0,2
Летальна	0,1	0,0
ВЧК ^d з клінічними проявами	0,0	0,0
Вимагає інотропів	0,3	0,2
Вимагає хірургічного втручання	0,4	0,1
Вимагає трансфузії (≥4 одиниці)	0,3	0,1
Мала кровотеча за TIMI ^e	1,7	0,6

^a При необхідності застосовували іншу стандартну терапію. Протоколом клінічного дослідження передбачалося, що всі пацієнти отримуватимуть аспірин та щоденну підтримувальну дозу прасугрелю.

^b Будь-який внутрішньочерепний крововилив або будь-яка кровотеча з клінічними проявами зі зниженням рівня гемоглобіну ≥5 г/дл.

^c Небезпечна для життя кровотеча – підгрупа великих кровотеч за TIMI, до якої входять

нижченаведені типи. Пацієнти можуть враховуватися у більш ніж одній категорії.

^d ВЧК внутрішньочерепний крововилив.

^e Кровотеча з клінічними проявами зі зниженням рівня гемоглобіну ≥ 3 г/дл, але < 5 г/дл.

Узагальнений перелік побічних реакцій

Нижче узагальнені геморагічні та негеморагічні побічні реакції, які спостерігалися у дослідженні TRITON або про які надходили спонтанні повідомлення. Побічні реакції наведені за класами систем органів та частотою виникнення. За частотою побічні реакції розподілені таким 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 (неможливо оцінити з наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи: часто – анемія; рідко – тромбоцитопенія; частота невідома – тромботична тромбоцитопенічна пурпура (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість, у тому числі ангіоневротичний набряк.

З боку органів зору: нечасто – крововилив у око.

З боку судин: часто – гематома.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – носова кровотеча; нечасто – кровохаркання.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – шлунково-кишкові кровотечі; нечасто – заочеревинна кровотеча, ректальна кровотеча, гематоксезія, кровоточивість ясен.

З боку шкіри та підшкірної тканини: часто – висипання, екхімоз.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: часто – гематурія.

Загальні розлади та ускладнення в місці введення: часто – гематома у місці пункції судини, кровотеча у місці пункції.

Травми, отруєння і процедурні ускладнення: часто – контузія; нечасто – кровотеча після проведеної процедури; рідко – підшкірна гематома.

Таблиця 5

Частота інсульту під час клінічного дослідження у пацієнтів з наявністю чи без наявності в анамнезі ТІА або інсульту (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 побічні реакції. Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 2 роки.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПЛІВА Хрватска д.о.о.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Прілаз баруна Філіповича 25, 10000 Загреб, Хорватія.