МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004838-100518
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АНТАГРЕКС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: **Антагрекс®**

Международное непатентованное или группировочное наименование: прасугрел

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

действующее вещество: прасугрел 5 мг/10 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (PH 101) 125,00 мг/250,00 мг, кроскармеллоза натрия 20,00 мг/40,00 мг, крахмал прежелатинизированный 20,00 мг/40,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (PH 113 FMC) 16,00 мг/32,00 мг, гипромеллоза 10,00 мг/20,00 мг, натрия стеарилфумарат 4,00 мг/8,00 мг. Оболочка: Opadry II 33G 28523 белый* 6,00 мг/12,00 мг.

* Состав пленочного покрытия Opadry II 33G 28523 белый: гипромеллоза 2910 40,00 %, титана диоксид (Е-171) 25,00 %, лактозы моногидрат 21,00 %, макрогол 3350 8,00 %, триацетин (триацетилглицерин) 6,00 %.

Описание

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг: Белые или почти белые, круглые, слегка двояковыпуклые таблетки покрытые пленочной оболочкой, со стилизованной гравировкой «Е 781» на одной стороне таблетки, без или почти без запаха. Допускается незначительная неровность поверхности.

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг: Белые или почти белые, овальные, слегка двояковыпуклые таблетки покрытые пленочной оболочкой, со стилизованной гравировкой «Е 782» на одной стороне таблетки, без или почти без запаха. Допускается незначительная неровность поверхности.

Фармакотерапевтическая группа лекарственного препарата: антиагрегантное средство

Код АТХ: B01AC22

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y12 к аденозиндифосфату (АДФ). Вследствие необратимого связывания активного метаболита с рецепторами P2Y12 прасугрел ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. Так как тромбоциты участвуют в развитии осложнений атеросклероза, ингибирование функции тромбоцитов может привести к уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений (таких как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт).

Через 1 час после приема 60 мг нагрузочной дозы прасугрела примерно у 90% пациентов возникло, по крайней мере, 50%-ое ингибирование функции агрегации тромбоцитов. Максимальное подавление агрегации тромбоцитов составляло около 80%. В среднем, после 3-5 дней приема 10 мг прасугрела в день, следовавшее после приема 60 мг нагрузочной дозы, подавление агрегации тромбоцитов составляло около 70%.

Агрегация тромбоцитов после окончания терапии прасугрелом постепенно возвращается к базовым значениям: за 7-9 дней при приеме однократной нагрузочной дозы прасугрела в 60 мг и за 5 дней при прекращении приема поддерживающей дозы в стабильном состоянии.

Фармакокинетика

Прасугрел является пролекарством и быстро метаболизируется *in vivo* до активных и неактивных метаболитов. Величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) характеризуется средней и низкой вариабельностью внутри популяции (27%) и у отдельного пациента (19%). Фармакокинетические параметры прасугрела схожи у здоровых добровольцев, пациентов со стабильным течением атеросклеротического процесса и пациентов, перенесших чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Абсорбция

При приеме внутрь прасугрел быстро всасывается и метаболизируется. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) активного метаболита в сыворотке крови достигается приблизительно через 0,5 часа после приема. AUC активного метаболита увеличивается прямо пропорционально терапевтической дозе препарата.

У здоровых добровольцев жирная и высококалорийная пища не влияет на AUC активного метаболита, но максимальная концентрация (C_{max}) уменьшается на 49%, а T_{max} увеличивается от 0,5 часа до 1,5 часа. Прием нагрузочной дозы прасугрела натощак может обеспечивать более быстрое начало действия (см. раздел **Способ применения и дозы).**

Распределение

Связывание активного метаболита прасугрела с сывороточным альбумином человека составляет 98%.

Метаболизм

Прасугрел не определяется в плазме после приема внутрь. Прасугрел быстро гидролизуется в кишечнике в тиолактон, который затем превращается в активный метаболит в основном изоферментами CYP3A4 и CYP2B6, и в меньшей степени изоферментами CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450. Активный метаболит превращается в два неактивных метаболита путем S-метилирования или конъюгации с цистеином.

У здоровых добровольцев, пациентов со стабильным течением атеросклеротического процесса и пациентов, перенесших ЧКВ, принимавших прасугрел, не выявлено влияние генетических вариаций изоферментов CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A5 на фармакокинетические параметры прасугрела или подавление агрегации тромбоцитов.

Выведение

Примерно 68% прасугрела выводятся почками и около 27% - кишечником в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения ($T_{½}$) активного метаболита составляет около 7,4 часов (интервал от 2 до 15 часов).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Проведенное исследование показывает, что у здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 80 лет фармакокинетика прасугрела или ингибирование агрегации тромбоцитов не зависит от возраста пациентов. AUC активного метаболита на 19% выше у очень пожилых пациентов (75 лет и старше) по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Прасугрел следует использовать с осторожностью у пациентов 75 лет и старше из-за потенциального риска кровотечения в этой популяции (см. разделы **Способ применения и дозы** и **С осторожностью**). В исследовании с участием пациентов со стабильным течением атеросклеротического процесса AUC активного метаболита в популяции пациентов 75 лет и старше при приеме 5 мг прасугрела примерно вдвое меньше, чем у пациентов в возрасте моложе 65 лет, принимавших 10 мг прасугрела, при этом только у пациентов, принимавших 5 мг, снижается антиагрегантное действие прасугрела.

Масса тела

AUC активного метаболита прасугрела примерно на 30-40% больше у здоровых добровольцев и пациентов с массой тела менее 60 кг по сравнению с имеющими массу тела равную 60 кг или более.

Пол

У здоровых добровольцев и пациентов параметры фармакокинетики прасугрела не отличаются у мужчин и женщин.

Этническая принадлежность

В клинических фармакологических исследованиях AUC активного метаболита (с учетом массы тела) примерно на 19% выше у лиц китайской, японской и корейской национальности по сравнению с представителями европеоидной расы. Различий между лицами китайской, японской и корейской национальности выявлено не было. У представителей негроидной расы и лиц латиноамериканского происхождения экспозиция сопоставима с таковой у лиц европеоидной расы. Коррекция дозы с учетом этнической принадлежности не требуется.

Почечная недостаточность

Для пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), коррекции дозы не требуется. Фармакокинетика прасугрела и его ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов сходны у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 30 – 49 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и у здоровых добровольцев. Ингибирование агрегации тромбоцитов, вызванное прасугрелом, также было сопоставимо у пациентов с ТПН, для которых необходим гемодиализ, и у здоро-

вых добровольцев, несмотря на то, что у пациентов с ТПН C_{max} и AUC активного метаболита уменьшались на 51% и 42% соответственно.

Печеночная недостаточность

Для пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Фармакокинетика прасугрела и его ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов у пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности и здоровых добровольцев сопоставимы.

Фармакокинетика и фармакодинамика прасугрела у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) изучены не были. Прием прасугрела таким пациентам противопоказан (см. раздел **Противопоказания**).

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Фармакокинетика и фармакодинамика прасугрела у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучались.

Показания к применению

- Прасугрел назначается для предупреждения атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ):
  - пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или ИМ без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым проводится ЧКВ;
  - пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ), которым проводится первичная или отложенная ЧКВ.
- Прасугрел назначается для предупреждения тромбоза стента при ОКС.

Противопоказания

- Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата;
- Состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при пептической язве);
- Преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) или инсульт в анамнезе;
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Возраст до 18 лет;
- Планируемое срочное аортокоронарное шунтирование (АКШ) в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

С осторожностью

Риск кровотечения:

Прасугрел следует с осторожностью назначать пациентам с повышенным риском кровотечения. Прасугрел следует назначать только, если желаемый эффект предотвращения ишемических событий превосходит риск развития тяжелых кровотечений:

- в возрасте 75 лет или старше;
- с массой тела < 60 кг;
- с предрасположенностью к кровотечению (например, вследствие недавней травмы, недавней хирургической операции, недавнего или повторного желудочно-кишечного кровотечения, язвы желудка, острой печеночной недостаточности или почечной недостаточности средней или тяжелой степени);
- одновременно принимающие препараты, которые могут увеличить риск кровотечения, включая непрямые антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и фибринолитики;
- если пациенту назначена плановая операция и антитромбоцитарный эффект нежелателен, необходимо прекратить прием прасугрела не менее, чем за 7 дней до операции;
- пациентам с умеренной печеночной недостаточностью;
- пациентам с почечной недостаточностью (включая терминальную почечную недостаточность);
- пациентам с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП);
- с особой осторожностью и только под медицинским наблюдением применять пациентам, имеющим в анамнезе ангионевротический отек и/или другие реакции гиперчувствительности, связанные с приемом тиенопиридинов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Клинических исследований на беременных или кормящих женщинах не проводилось.

Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком у человека. Исследования на животных показали выведение из организма прасугрела с грудным молоком. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендовано.

Исследования на животных не выявили прямого негативного влияния на течение беременности, эмбриональное развитие или послеродовое развитие.

Фертильность

Прасугрел не оказывает никакого влияния на фертильность самцов и самок крыс при пероральном применении в дозировке, в 240 раз превышающей рекомендованную суточную дозу для человека (в перерасчете на мг/м^2).

Способ применения и дозы

Принимается внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо раздавливать или ломать таблетку перед приемом.

Прием прасугрела начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМБПСТ/НС, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать АСК (75 – 325 мг).

У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом может привести к повышенному риску тромбоза, ИМ или смерти в зависимости от основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата прасугрела.

Дети и подростки: Безопасность и эффективность прасугрела у детей не изучалась. Применение прасугрела противопоказано детям и подросткам, так как данные об эффективности и безопасности применения у этой группы пациентов недостаточны.

Пациенты с массой тела < 60 кг: Прием прасугрела начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг.

Пациенты в возрасте 75 лет и старше: если после тщательной оценки желаемого эффекта/риска назначения препарата лечение считается необходимым, прием прасугрела начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее в качестве альтернативы ежедневной поддерживающей дозе 10 мг может рассматриваться ежедневная поддерживающая доза 5 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью: Для пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТНП), коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью: Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по классификации Чайлд-Пью).

Побочное действие

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС).

Кровотечения, не связанные с АКШ

Количество случаев осложнений и кровотечений[а], не связанных с АКШ (% пациентов):

Побочная реакция	Прасугрел[б]	Клопидогрел[б]
Большие кровотечения по классификации TIMI[в]	2,2	1,7
Угрожающие жизни, все[г]:	1,3	0,8
В том числе:		
Фатальные	0,3	0,1
Клинически выраженное ВЧК[д]	0,3	0,3
Требующие инотропных препаратов	0,3	0,1
Требующие хирургического вмешательства	0,3	0,3
Требующее переливания крови (≥ 4 единицы)	0,7	0,5
Малые кровотечения по классификации TIMI[е]	2,4	1,9

[а] Зафиксированные случаи, определенные по критериям классификации TIMI.
[б] Использовались различные варианты стандартной терапии, где это было применимо. На третьей фазе клинических исследований все пациенты также принимали АСК.
[в] Любое внутричерепное кровоизлияние или любое клинически выраженное кровотечение, связанное со снижением гемоглобина ≥ 5 г/дл.
[г] Угрожающее жизни - подгруппа больших кровотечений по TIMI, которая в том числе включает виды кровотечений, представленные ниже. Пациенты могут быть причислены более чем к одной группе.
[д] Внутричерепное кровотечение (ВЧК).
[е] Клинически выраженное кровотечение, связанное со снижением гемоглобина ≥3 г/дл, но < 5 г/дл.

Масса тела:

Определено, что при приеме прасугрела в суточной поддерживающей дозе 10 мг или приеме клопидогрела в суточной поддерживающей дозе 75 мг пациентам с ОКС, которым проводилось ЧКВ, пациенты с массой тела менее 60 кг имеют больший риск развития кровотечений, чем пациенты с массой тела более 60 кг (исследование TRITON).

Масса тела	Прасугрел	Клопидогрел
< 60кг (N=664)	10,1 % (фатальных 0 %)	6,5 % (фатальных 0,3 %)
≥ 60кг (N=12672)	4,2 % (фатальных 0,3 %)	3,3 % (фатальных 0,1 %)

Возраст:

При приеме прасугрела в суточной поддерживающей дозе 10 мг или приеме клопидогрела в суточной поддерживающей дозе 75 мг пациентами с ОКС, которым проводилось ЧКВ, частота больших и малых кровотечений по TIMI, не связанных с АКШ, в двух возрастных группах была следующая (исследование TRITON):

Возраст	Прасугрел	Клопидогрел
≥75 лет (N=1785)	9,0 % (фатальных 1,0 %)	6,9 % (фатальных 0,1 %)
<75 лет (N=11672)	3,8 % (фатальных 0,2 %)	2,9 % (фатальных 0,1 %)

Другие клинические исследования:

У пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу 30 мг в среднем за 4 часа перед коронарной ангиографией и 30 мг во время последующего ЧКВ, отмечался более высокий риск малых кровотечений во время процедуры, не связанных с АКШ, и отсутствовали дополнительные преимущества по сравнению с пациентами, принимавших нагрузочную дозу 60 мг во время ЧКВ.
Частота больших и малых кровотечений по TIMI, не связанных с АКШ, у пациентов в течение 7 дней была следующая (исследование ACCOAST):

Побочная реакция	Прасугрел перед коронарной ангиографией [а] (N=2037) (%)	Прасугрел во время ЧКА [а] (N=1996) (%)
Большие кровотечения по классификации TIMI[б]	1,3	0,5
Угрожающие жизни, все[в]	0,8	0,2
В том числе:		
Фатальные	0,1	0,0
Клинически выраженное ВЧК	0,0	0,0

Требующие инотропных препаратов	0,3	0,2
Требующие хирургического вмешательства	0,4	0,1
Требующие переливания крови (≥ 4 единицы)	0,3	0,1
Малые кровотечения по TIMI[г]	1,7	0,6

[а] Использовались различные варианты стандартной терапии, где это было применимо. На третьей фазе клинических исследований все пациенты также принимали АСК.
[б] Любое внутричерепное кровоизлияние или любое клинически выраженное кровотечение, связанное со снижением гемоглобина ≥ 5 г/дл.
[и] Угрожающее жизни - подгруппа больших кровотечений по TIMI, которая в том числе включает виды кровотечений, представленные ниже. Пациенты могут быть причислены более чем к одной группе.
[г] Клинически выраженное кровотечение, связанное со снижением гемоглобина ≥3 г/дл, но < 5 г/дл.

Пациенты с ОКС, которым не проводилось ЧКВ, принимали прасугрел или клопидогрел в сочетании с АСК.

У пациентов старше 75 лет с массой тела менее 60 кг, принимавших прасугрел в поддерживающей дозе 5 мг в сутки в среднем в течение 15 месяцев (максимум 30 месяцев), частота больших и малых кровотечений по TIMI, не связанных с АКШ, в двух весовых категориях была следующая (исследование TRILOGY-ACS):

Частота больших и малых кровотечений по TIMI, не связанных с АКШ, в двух возрастных группах была следующая: Возраст	Прасугрел	Клопидогрел
≥ 75 лет	2,6 % (фатальных 0,3 %)[а]	3,0 % (фатальных 0,5 %)[в]
<75 лет	2,0 % (фатальных 0,1 %)[б]	1,3 % (фатальных 0,1 %)[в]

[а] Поддерживающая доза 5 мг
[б] Поддерживающая доза 10 мг; у пациентов с массой тела менее 60 кг поддерживающая доза 5 мг
[в] Поддерживающая доза 75 мг

Масса тела:
Частота больших и малых кровотечений по TIMI, не связанных с АКШ, у пациентов с различной массой тела:

Масса тела	Прасугрел	Клопидогрел
< 60 кг	1,4 % (фатальных 0,1 %)[а]	2,2 % (фатальных 0,3 %)[в]
≥ 60 кг	2,2 % (фатальных 0,2 %)[б]	1,6 % (фатальных 0,2 %)[в]

[а] Поддерживающая доза 5 мг
[б] Поддерживающая доза 10 мг; у пациентов старше 75 лет поддерживающая доза 5 мг
[в] Поддерживающая доза 75 мг

Кровотечения, связанные с АКШ

Частота больших или малых кровотечений по классификации TIMI, связанных с АКШ составила 14,1 % у пациентов, принимавших прасугрел, и 4,5 % у пациентов, принимавших клопидогрел. Высокий риск кровотечения у участников, принимавших прасугрел, сохранялся до 7 дней с момента приема последней дозы исследуемого препарата.

Количество случаев осложнений и кровотечений[а], связанных с АКШ (% пациентов):

	Прасугрел	Клопидогрел
Большие или малые кровотечения по классификации TIMI	14,1	4,5

Большие кровотечения по классификации TIMI	11,3	3,6
Фатальные	0,9	0
Повторная операция	3,8	0,5
Переливание ≥ 5 единиц крови	6,6	2,2
Кровоизлияние в мозг	0	0
Малые кровотечения по классификации TIMI	2,8	0,9

[a] Зафиксированные случаи, определенные по критериям классификации TIMI

Ниже кратко изложены побочные реакции геморрагического и негеморрагического характера и их частота, зарегистрированные во время клинических исследований.

Побочные реакции геморрагического характера:

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто (≥0.1% и <1%): кровоизлияние в глаз

Нарушения со стороны сосудов

Часто (≥1% и <10%): гематома

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто (≥1% и <10%): носовое кровотечение

Нечасто (≥0.1% и <1%): кровохарканье

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто (≥1% и <10%): желудочно-кишечное кровотечение

Нечасто (≥0.1% и <1%): ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровянистый стул (гематохезия), забрюшинное кровотечение

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей

Часто (≥1% и <10%): экхимоз

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто (≥1% и <10%): гематурия

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто (≥1% и <10%): гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

Часто (≥1% и <10%): ушиб

Нечасто (≥0.1% и <1%): подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры

Побочные реакции негеморрагического характера:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто (≥1% и <10%): анемия

Редко (≥0.01% и <0.1%): тромбоцитопения (содержание тромбоцитов ≤50 x 10^9 /л)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто (≥1% и <10%): кожная сыпь

Определено, что при использовании стандартных режимов дозирования прасугрела, пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе:

Перенесшие ТИА или инсульт	Прасугрел	Клопидогрел
Да	6,5 % (2,3% ВЧК)	1,2 % (0 % ВЧК)
Нет	0,9 % (0,2% ВЧК)	1,0 % (0,3 % ВЧК)

Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений

Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, встречались редко. Тромбоцитопеническая пурпура встречалась очень редко.

Сообщение о нежелательных реакциях, подозреваемых в связи с лечением

Сообщение о нежелательных реакциях, подозреваемых в связи с лечением, возникших после регистрации лекарственного препарата, очень важны. Эти меры позволяют осуществлять мониторинг соотношения пользы и рисков лекарственного препарата. Медицинские работники должны сообщать обо всех подозреваемых в связи с лечением нежелательных реакциях через национальную систему фармаконадзора.

Передозировка

В случае передозировки прасугрела возможно удлинение времени кровотечения и связанные с этим осложнения. Информации об обратимости фармакологического эффекта прасугрела нет, однако, если требуется срочное снижение времени кровотечения, может быть проведено переливание тромбоцитарной массы и/или других препаратов крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Варфарин

В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, одновременное применение варфарина и прасугрела должно проводиться с особой осторожностью.

НПВП

Одновременный прием прасугрела с НПВП не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, применение НПВП (включая и ингибиторы циклооксигеназы 2) и прасугрела должно проводиться с особой осторожностью.

Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6

Прасугрел - слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23% снижал эффект гидроксибупропиона - метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно, и которые метаболизируются исключительно изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфамидом или эфавирензом).

Другие виды сочетанного применения препаратов

Прасугрел можно одновременно применять с препаратами, которые метаболизируются изоферментами цитохрома Р450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома Р450.

Прасугрел также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы, блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов.

Ацетилсалициловая кислота

Прасугрел следует применять совместно с АСК. Хотя при фармакодинамическом взаимодействии с АСК возможен повышенный риск кровотечения, эффективность и безопасность прасугрела продемонстрированы у пациентов, принимавших прасугрел совместно с АСК.

Гепарин

Однократное внутривенное введение болюсной дозы нефракционированного гепарина (100 ЕД/кг) существенно не изменяет прасугрел-опосредованного ингибирования агрегации тромбоцитов. Точно так же прасугрел существенно не изменяет влияние гепарина на коагуляцию. Таким образом, оба лекарственных средства можно применять совместно. Повышенный риск развития кровотечения возможен при одновременном применении лекарственного препарата прасугрела с гепарином.

Особые указания

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

ТТП может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП — серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой.

Хирургические вмешательства

Прасугрел должен быть отменен за 7 дней до планового хирургического вмешательства.

Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела перед назначением плановых операций и до того, как будут назначены другие препараты.

Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела.

Риск кровотечения

Пациентов с пониженным артериальным давлением, тех, кому недавно была проведена коронарная ангиопластика, пациентов с АКШ или другими хирургическими процедурами необходимо обследовать на наличие кровотечений, даже при отсутствии явных признаков.

Согласно данным клинических исследований у пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела, в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время ЧКВ.

Факторы риска кровотечений см. в разделе "Противопоказания" и "С осторожностью".

Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек

Сообщалось о случаях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиенопиридинам в анамнезе.

Возраст

В клинических исследованиях на здоровых добровольцах, чей возраст составлял от 20 до 80 лет, было показано, что возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетику прасугрела или ингибирование агрегации тромбоцитов. Однако риск кровотечений у пациентов старше 75 лет выше, чем у лиц младше 75 лет.

Масса тела

Воздействие активного метаболита прасугрела примерно на 30 - 40% больше у здоровых субъектов и пациентов с массой тела < 60 кг по сравнению с пациентами, масса тела которых ≥ 60 кг.

Пол

Фармакокинетика прасугрела одинакова у мужчин и женщин.

Этническая принадлежность

В исследованиях клинической фармакологии с учетом массы тела экспозиция активного метаболита была примерно на 19 % выше у китайцев, японцев и корейцев по сравнению с европеоидами, вероятно, вследствие более высокой экспозиции у лиц азиатского происхождения с массой тела < 60 кг. Результаты для китайцев, японцев и корейцев не показали никаких различий внутри данной группы. Ослабление образования активного метаболита у негроидов и испанцев сопоставимо с ослаблением выведения у европеоидов. Если учитывать только этническую принадлежность, никакой коррекции дозы не требуется.

Почечная недостаточность

Для пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов с ТПН, коррекция дозы не требуется. Фармакокинетика прасугрела и его ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов схожи у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30 – 49 мл/мин) и у здоровых добровольцев. Ингибирование агрегации тромбоцитов, вызванное прасугрелом, было также схоже у пациентов с ТПН, для которых необходим гемодиализ, и у здоровых добровольцев, несмотря на то, что C_{max} и выведение активного метаболита уменьшились на 51 % и 42 %, соответственно, у пациентов с ТПН. Однако у этих пациентов может быть повышен риск кровотечения, таким образом, прасугрел следует назначать с осторожностью.

Печеночная недостаточность

Для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). Однако у этих пациентов может быть повышен риск кровотечения, таким образом, прасугрел следует назначать с осторожностью.

Фармакокинетика прасугрела и его ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов схожа у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью и здоровых людей.

Фармакокинетика и фармакодинамика прасугрела у пациентов с выраженной печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) изучены не были. Применение прасугрела такими пациентами противопоказано.

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция

Препарат содержит лактозу. Применение противопоказано пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами

Не установлено влияние приема прасугрела на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг.

По 7 или 10 таблеток в блистере из комбинированной пленки «COLD» (ОПА/алюминиевая фольга/ПВХ)//алюминиевая фольга. 4, 8, 12 блистеров (по 7 таблеток) или 3, 6, 9 блистеров (по 10 таблеток) в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

1106 Будапешт, ул. Керестури 30-38, Венгрия

Телефон: (36-1) 803-5555; Факс: (36-1) 803-5529

Наименование, юридический и фактический адреса организации-производителя лекарственного препарата

Нобел Илач Санайи Ве Тиджарет А.Ш., Турция

Sancaklar 81100 Düzce, Турция;

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

1165 Будапешт, ул. Бёкеньфёльди 118-120, Венгрия

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва:

121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66

Директор по регистрации лекарственных средств
Представительства ЗАО "Фармацевтический
завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва Творогова Е.В.