

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ЭФФИЕНТ®

Регистрационный номер: ЛП-000675

Торговое наименование: Эффиент®

Международное непатентованное наименование: прасугрел

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Дозировка 5 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: прасугрела гидрохлорид 5,49 мг, соответствует прасугрелу (основанию) 5,00 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 50,36 мг, гипромеллоза 3,775 мг, кроскармеллоза натрия 8,00 мг, микрокристаллическая целлюлоза 56,25 мг, магния стеарат 1,125 мг;

оболочка: опадрай II жёлтый (лактозы моногидрат 2,71 мг, гипромеллоза 1,75 мг, титана диоксид 0,98 мг, триацетин 0,50 мг, краситель железа оксид жёлтый 0,31 мг) 6,25 мг, тальк до 0,001 мг.

Дозировка 10 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: прасугрела гидрохлорид 10,98 мг, соответствует прасугрелу (основанию) 10,00 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 67,21 мг, гипромеллоза 5,285 мг, кроскармеллоза натрия 11,20 мг, микрокристаллическая целлюлоза 78,75 мг, магния стеарат 1,575 мг;

оболочка: опадрай II бежевый (лактозы моногидрат 2,10 мг, гипромеллоза 3,85 мг, титана диоксид 1,58 мг, триацетин 0,70 мг, краситель железа оксид жёлтый 0,46 мг, краситель железа оксид красный 0,06 мг) 8,75 мг, тальк до 0,001 мг.

Описание

5 мг: продолговатые шестиугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «4760» на одной стороне и «5 MG» на другой.

10 мг: продолговатые шестиугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой бежевого цвета, с гравировкой «4759» на одной стороне и «10 MG» на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Антиагрегантное средство

Код АТХ: B01AC22

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Антиагрегантное средство прасугрел является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ к аденозин-дифосфату (АДФ) и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. Поскольку тромбоциты участвуют в развитии атеросклеротических осложнений, ингибирование их функции способствует уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений (таких как смерть от сердечно-сосудистой причины, инфаркт миокарда или инсульт).

У 89% здоровых добровольцев и пациентов с атеросклеротическим поражением артерий через 1 час после приема 60 мг нагрузочной дозы прасугрела достигается не менее чем 50% ингибирование агрегации тромбоцитов. После 3-5 дней приема прасугрела в поддерживающей дозе 10 мг в сутки (после предшествующего приема нагрузочной дозы лекарственного препарата), то есть в среднем равновесном состоянии, подавление агрегации тромбоцитов составляет около 70%.

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

Данные о переходе с одного препарата на другой

При переводе на прасугрел после лечения клопидогрелом в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней наблюдается сходное или более высокое ингибирование агрегации тромбоцитов. В исследовании у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), перевод с начальной нагрузочной дозы 600 мг клопидогрела или плацебо, принимаемых перед коронарографией, на 60 мг нагрузочной дозы прасугрела, принимаемого во время ЧКВ, приводит к сходному повышению ингибирования агрегации тромбоцитов в течение 72 часов.

Эффективность и безопасность

В клиническом исследовании с участием пациентов с ОКС с риском развития нестабильной стенокардии (НС)/ инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМ БП ST) и пациентов с инфарктом миокарда с подъема сегмента ST (ИМ СП ST), которым проводилось ЧКВ, сравнивались прасугрел и клопидогрел, принимаемые с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и другими лекарственными препаратами, согласно стандартам лечения.

При этом, пациенты, принимающие прасугрел (60 мг нагрузочная доза, с последующей суточной дозой 10 мг) или клопидогрел (300 мг нагрузочная доза, с последующей суточной дозой 75 мг), проходили лечение в среднем 14,5 месяцев с последующим наблюдением минимум в течение 6 месяцев. Пациенты получали АСК (от 75 до 325 мг раз в сутки).

Критерий эффективности - время до первого случая нефатального инфаркта, нефатального инсульта или смерти от сердечно-сосудистой причины.

Анализ комбинированной конечной точки во всей популяции пациентов с ОКС (объединенная популяция с НС/ИМ БП ST и ИМ СП ST) основывался на демонстрации статистического превосходства прасугрела в сравнении с клопидогрелом в группе пациентов с НС/ИМ БП ST ($p < 0,05$). Эффиент[®] показывает более высокую эффективность по сравнению с клопидогрелом в снижении частоты наступления первичной комбинированной конечной точки так же, как и частоты вторичных конечных точек, включая тромбоз стента. Преимущество прасугрела наблюдается в течение первых 3 дней и сохраняется до конца исследования. Превосходящая эффективность сопровождается увеличением частоты «больших» кровотечений (см. разделы «С осторожностью» и «Побочное действие»). Эффективность прасугрела не зависит от возраста, пола, массы тела, географического региона, сопутствующей терапии, включая гепарин, бивалирудин, внутривенные ингибиторы GPIIb/IIIa, гиполипидемические препараты, бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), дозировки АСК (от 75 до 325 мг раз в сутки).

Преимущества проявляются в основном в значительном снижении частоты нефатального инфаркта миокарда. У пациентов с диабетом отмечается также значительное снижение частоты первичной и всех вторичных комбинированных конечных точек (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистой причины).

Наблюдаемые преимущества прасугрела менее выражены у пациентов 75 лет и старше, чем у пациентов моложе 75 лет (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы», «С осторожностью» и «Побочное действие»). Для пациентов с диабетом, ИМ СП ST, повышенным риском тромбоза стента или с рецидивами заболевания, входящих в группу пациентов 75 лет и старше, преимущество прасугрела более выражено.

Во всей популяции пациентов с ОКС анализ по каждой вторичной конечной точке показал значительное преимущество прасугрела в сравнении с клопидогрелом по частоте развития таких событий, как выявленный или возможный тромбоз стента на конец исследования, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, экстренная реваскуляризация целевого сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация по причине коронарно-ишемических событий до окончания исследования.

Анализ частоты случаев смерти по всем причинам не показал никакой значимой разницы между прасугрелом и клопидогрелом в популяции всех пациентов с ОКС.

Применение прасугрела ассоциировалось с 50% снижением тромбоза стента в течение 15-месячного периода последующего наблюдения, как для непокрытых металлических стентов, так и для стентов с лекарственным покрытием.

Несмотря на рост числа кровотечений на фоне терапии прасугрелом, анализ комбинированной конечной точки в виде смерти по любой причине, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и не связанного с аортокоронарным шунтированием (АКШ) «большого» кровотечения по классификации TIMI показывает преимущество лекарственного препарата Эффиент® в сравнении с клопидогрелом.

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 чрескожное коронарное вмешательство.

Абсорбция

При приеме внутрь прасугрел быстро всасывается и метаболизируется. Время достижения максимальной концентрации (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 время достижения C_{max} (T_{max}) увеличивается от 0,5 часа до 1,5 часов. Прием нагрузочной дозы лекарственного препарата Эффиент® натошак 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 цитохрома P450, такими как CYP3A4 и CYP2B6, и в меньшей степени изоферментами CYP2C9 и CYP2C19. 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 Эффиент[®], не выявлено влияния генетических вариаций изоферментов CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A5 на фармакокинетические параметры прасугрела или подавление агрегации тромбоцитов.

Выведение

Примерно 68% прасугрела выводятся с мочой и около 27% с калом в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения 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. Коррекции 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/1,73м² площади поверхности тела) и у здоровых добровольцев. Ингибирование агрегации тромбоцитов, вызванное прасугрелом, также было сопоставимо у пациентов с ТПН, нуждающихся в проведении гемодиализа, и у здоровых 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) не изучались. Прием прасугрела таким пациентам противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Дети и подростки в возрасте до 18 лет. Фармакокинетика и фармакодинамика прасугрела у детей и подростков не изучалась.

Показания к применению

- Прасугрел назначается для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство:
 - пациентам с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство;
 - пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым проводится первичное или отложенное чрескожное коронарное вмешательство.

- Прасургрел назначается для предупреждения тромбоза стента при остром коронарном синдроме.

Противопоказания

- Установленная повышенная чувствительность к прасургрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата.
- Состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения в активной фазе, например, при пептической язве).
- Транзиторная ишемическая атака (ТИА) или инсульт в анамнезе.
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью).
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Возраст до 18 лет.
- Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Планируемое срочное 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 прасургрела.

С осторожностью

Риск кровотечения:

Прасургрел следует с осторожностью назначать пациентам:

- в возрасте 75 лет и старше;
- с массой тела менее 60 кг;
- с предрасположенностью к кровотечению (например, вследствие недавней травмы, недавней хирургической операции, недавнего или повторного желудочно-кишечного кровотечения, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения);
- с умеренной печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью (включая ТПН);
- одновременно принимающим препараты, которые могут увеличить риск кровотечения, включая непрямые антикоагулянты и антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и фибринолитики;
- если пациенту назначена плановая операция и антиагрегантный эффект нежелателен, необходимо прекратить прием прасургрела не менее, чем за 7 дней до операции.

Прасугрел следует с осторожностью применять у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Прасугрел следует с особой осторожностью и только под медицинским наблюдением принимать пациентам, имеющим в анамнезе ангионевротический отек, либо другие реакции гиперчувствительности, связанные с приемом тиенопиридинов.

Прасугрел следует с осторожностью применять во время беременности из-за отсутствия клинических данных (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Клинические исследования с участием беременных или кормящих женщин не проводились. 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. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Фертильность

Прасугрел не оказывает никакого влияния на фертильность самцов и самок крыс при пероральном применении в дозировке, в 240 раз превышающей рекомендованную суточную поддерживающую дозу для человека (в пересчете на мг/м²).

Способ применения и дозы

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

Прием прасугрела начинают с однократного приема нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневно поддерживающую дозу 10 мг.

Пациенты с НС/ИМ БП ST, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время проведения чрескожного коронарного вмешательства. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать АСК (75 - 325 мг в сутки).

У пациентов с ОКС, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, включая Эффиент[®], может привести к повышенному риску тромбоза, инфаркта миокарда или смерти

вследствие основного заболевания. Рекомендуется продолжать лечение до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата Эффиент®.

Пациенты с массой тела менее 60 кг: Прием прасугрела начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется (см.раздел “Побочное действие”) Это связано с повышенной экспозицией активного метаболита прасугрела в крови и повышенным риском развития кровотечения у пациентов с массой тела менее 60 кг по сравнению с пациентами с массой тела 60 кг и более.

Пациенты в возрасте 75 лет или старше: Применение лекарственного препарата Эффиент® у пациентов в возрасте 75 лет и старше, как правило, не рекомендуется. Если после тщательной индивидуальной оценки лечащим врачом соотношения пользы и риска лечение считается необходимым, в возрастной группе пациентов 75 лет и старше, прием прасугрела начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначается ежедневная поддерживающая доза 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется (см.раздел “Побочное действие”). Пациенты в возрасте 75 и старше лет имеют большую склонность к кровотечению и более высокую экспозицию активного метаболита прасугрела (см. разделы «Особые указания», «Побочное действие», «Фармакодинамика», «Фармакокинетика»).

Пациенты с почечной недостаточностью: Для пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов с ТПН, коррекции дозы не требуется. Опыт применения прасугрела у пациентов с почечной недостаточностью ограничен.

Пациенты с печеночной недостаточностью: Для пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Имеется ограниченный опыт применения прасугрела у пациентов с легкой и умеренной степенью нарушений функции печени (см. раздел «С осторожностью»). Эффиент® противопоказан пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»).

Дети и подростки в возрасте до 18 лет: Применение прасугрела не рекомендуется детям и подросткам, так как данные об эффективности и безопасности применения у этой группы пациентов недостаточны (см. раздел «Противопоказания»).

Доступны ограниченные данные по применению препарата у детей с серповидно-клеточной анемией.

Побочное действие

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острого коронарного синдрома).

Кровотечения, не связанные с АКШ

Частота осложнений и кровотечений^а, не связанных с АКШ (% пациентов):

Нежелательные реакции	Прасугрел+АСК^б (N=6741)	Клопидогрел^б+ АСК (N=6716)
• «Большие» кровотечения по классификации ТІМІ ^в	2,2	1,7
• Угрожающие жизни, все ^г :	1,3	0,8
В том числе:		
• Фатальные	0,3	0,1
• ВЧК ^д с наличием клинических проявлений	0,3	0,3
• Требующие инотропных препаратов	0,3	0,1
• Требующие хирургического вмешательства	0,3	0,3
• Требующие переливания крови (≥ 4 единицы)	0,7	0,5
• «Малые» кровотечения по ТІМІ ^е	2,4	1,9

^а Зафиксированные случаи, определенные по критериям классификации ТІМІ.

^б При необходимости применялась другая стандартная терапия. В клинических исследованиях 3 фазы все пациенты в соответствии с протоколом также принимали АСК.

^в Любое внутричерепное кровоизлияние или кровотечение с наличием клинических проявлений, сопровождающееся снижением гемоглобина на ≥ 5 г/дл.

^г Угрожающие жизни - подгруппа больших кровотечений по классификации ТІМІ, которая в том числе включает виды кровотечений, представленные ниже. Пациенты могут быть причислены более чем к одной группе.

^д Внутричерепное кровотечение (ВЧК).

^е Кровотечение с наличием клинических проявлений, сопровождающееся снижением гемоглобина на ≥ 3 г/дл, но < 5 г/дл.

Клинические исследования показывают, что при приеме прасугрела в суточной поддерживающей дозе 10 мг или приеме клопидогрела в суточной поддерживающей дозе 75 мг пациентами с ОКС, которым проводилась ЧКВ, пациенты с массой тела менее 60 кг имеют больший риск развития кровотечений, чем пациенты с массой тела 60 кг и более.

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

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 ТИМІ, не связанных с АКШ, в двух возрастных группах была следующая:

Возраст	Прасугрел 10 мг	Клопидогрел 75 мг
≥ 75 лет*	9,0% (фатальных 1,0%)	6,9% (фатальных 0,1%)
< 75 лет*	3,8% (фатальных 0,2%)	2,9% (фатальных 0,1%)
< 75 лет**	2,0% (фатальных 0,1%) ^a	1,3% (фатальных 0,1%)
	Прасугрел 5 мг	Клопидогрел 75 мг
≥ 75 лет**	2,6% (фатальных 0,3%)	3,0% (фатальных 0,5%)

*Пациенты с ОКС, которым проводилось ЧКВ

**Пациенты с ОКС, которым не проводилось ЧКВ

^a 10 мг прасугрела; 5 мг прасугрела при весе < 60 кг

У пациентов с ИМ БП ST, принимавших нагрузочную дозу прасугрела 30 мг в среднем за 4 часа перед коронарной ангиографией и 30 мг во время последующего ЧКВ, во время процедуры отмечался более высокий риск кровотечений, не связанных с АКШ, и отсутствовали дополнительные преимущества по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу 60 мг во время проведения ЧКВ.

Частота больших и малых кровотечений по классификации ТИМІ, не связанных с АКШ, у пациентов в течение 7 дней была следующая:

Нежелательные реакции	Прасугрел перед коронарной ангиографией ^a (%)	Прасугрел во время чрескожного коронарного вмешательства (%)
• «Большие» кровотечения по классификации ТИМІ ^б	1,3	0,5
• Угрожающие жизни, все ^в	0,8	0,2
В том числе:		
• Фатальные	0,1	0,0
• ВЧК ^г с наличием клинических проявлений	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 ТИМІ ^д	1,7	0,6

^a При необходимости применялась другая стандартная терапия. В клинических исследованиях все пациенты в соответствии с протоколом также принимали АСК.

^б Любое внутричерепное кровоизлияние или кровотечение с наличием клинических проявлений, сопровождающееся снижением гемоглобина на ≥ 5 г/дл.

^в Угрожающие жизни - подгруппа больших кровотечений по классификации ТІМІ, которая в том числе включает виды кровотечений, представленные ниже. Пациенты могут быть причислены более чем к одной группе.

^г ВЧК.

^д Кровотечение с наличием клинических проявлений, сопровождающееся снижением гемоглобина на ≥ 3 г/дл, но < 5 г/дл.

Пациенты с ОКС, которым не проводилась 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 классификации ТІМІ, не связанных с АКШ в двух весовых категориях была следующая:

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

^a Поддерживающая доза 5 мг

^б Поддерживающая доза 10 мг; у пациентов старше 75 лет поддерживающая доза 5 мг

^в Поддерживающая доза 75 мг

Частота больших и малых кровотечений по классификации ТІМІ, не связанных с АКШ, в двух возрастных группах была следующая:

Возраст	Прасугрел	Клопидогрел
≥ 75 лет	2,6% (фатальных 0,3%) ^a	3,0% (фатальных 0,5%) ^в
< 75 лет	2,0% (фатальных 0,1%) ^б	1,3% (фатальных 0,1%) ^в

^a 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

Кровотечения, связанные с АКШ

В клинических исследованиях 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 пациентов, 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

^а Подтвержденные случаи, определенные по критериям классификации TIMI.

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

Нежелательные реакции геморрагического характера:

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$): внутриглазное кровоизлияние

Нарушения со стороны сосудов

Часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$): гематома

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$): носовое кровотечение

Нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$): кровохарканье

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$): желудочно-кишечное кровотечение

Нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$): ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровянистый стул (гематохезия), забрюшинное кровотечение

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$): экхимозы

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$): гематурия

Общие расстройства и нарушения в месте введения

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

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

Часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$): ушиб

Нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$): подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры

Побочные реакции негеморрагического характера:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$): анемия

Редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$): тромбоцитопения

(содержание тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$): сыпь

В клинических исследованиях продемонстрировано, что при использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или ТИА, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты без этих заболеваний в анамнезе:

ТИА или инсульт в анамнезе	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 (редко).
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (очень редко).

Передозировка

В случае передозировки прасугрела возможно увеличение 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.

Совместное применение лекарственного препарата Эффиент® с производными кумарина, иными, чем варфарин, не изучалось. В связи с возможностью увеличения риска

кровотечения, одновременное применение варфарина (или других производных кумарина) и прасугрела должно проводиться с особой осторожностью (см. раздел “Особые указания”)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Прием прасугрела на фоне постоянной терапии НПВП не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, применение прасугрела на фоне постоянной терапии НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) должно проводиться с особой осторожностью.

Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6.

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

Другие виды сочетанного применения препаратов.

Прасугрел можно одновременно применять с препаратами, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450.

Прасугрел также можно применять совместно с АСК, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими рН желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов. Несмотря на то, что специфическое взаимодействие не изучалось, в клиническом исследовании лекарственный препарат Эффиент® назначался совместно с низкомолекулярным гепарином, бивалиридином и ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa (нет доступной информации о типе применявшихся ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa) без признаков клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Ацетилсалициловая кислота.

Эффиент® следует принимать совместно с ацетилсалициловой кислотой. Хотя при фармакодинамическом взаимодействии с АСК возможен повышенный риск кровотечения, эффективность и безопасность прасугрела продемонстрирована 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 Эффиент® с гепарином.

Статины

Аторвастин (80 мг в сутки) не изменяет фармакокинетику прасугрела и его ингибирование агрегации тромбоцитов. Поэтому можно предположить, что статины, которые являются субстратами CYP3A, не окажут влияния на фармакокинетику прасугрела и его ингибирование агрегации тромбоцитов.

Лекарственные средства, повышающие pH желудочного сока

Ежедневное совместное применение ранитидина (блокатора H₂ рецепторов) или лансопразола (ингибитора протонного насоса) не изменяло AUC активного метаболита прасугрела и T_{max}, но снижало C_{max} на 14 % на 29%, соответственно. В клиническом исследовании лекарственный препарат Эффиент® назначался безотносительно совместного применения ингибитора протонной помпы или блокатора H₂ рецепторов. Назначение нагрузочной дозы 60 мг прасугрела без совместного использования ингибиторов протонной помпы может обеспечить наиболее быстрое начало действия препарата.

Ингибиторы цитохрома CYP3A

Кетоконазол (400 мг в сутки), который является избирательным и мощным ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, не затрагивал прасугрел-опосредованную блокировку агрегации тромбоцитов или AUC активного метаболита прасугрела и время достижения T_{max}, но снижал C_{max} на 34-46%. Таким образом, не ожидается значимого влияния ингибиторов CYP3A, таких как фунгициды класса азолов, ингибиторы протеазы ВИЧ, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтиазем, индинавир, ципрофлоксацин и сок грейпфрута, на фармакокинетику активного метаболита прасугрела.

Индукторы цитохрома P450

Рифампицин (600 мг в сутки), мощный индуктор CYP3A и CYP2B6, и индуктор CYP2C9, CYP2C19 и CYP2C8, существенно не изменяет фармакокинетику прасугрела. Таким образом, не ожидается существенного влияния таких известных индукторов CYP3A как рифампицин, карбамазепин и других индукторов цитохрома P450 на фармакокинетику активного метаболита прасугрела.

Морфин и другие опиоиды

Замедление и снижение экспозиции пероральных ингибиторов P2Y₁₂, включая прасугрел и его активный метаболит, наблюдались у пациентов с острым коронарным синдромом, получавших морфин. Это взаимодействие может быть связано со снижением моторики желудочно-кишечного тракта и применимо и к другим опиоидам. Его клиническая значимость неизвестна, но имеющиеся данные указывают на возможность снижения эффективности прасугрела у пациентов, получающих совместно прасугрел и морфин. У пациентов с острым коронарным синдромом, которым необходимо введение морфина и для которых и для которых быстрое ингибирование P2Y₁₂ представляется критичным, можно рассмотреть применение парентерального ингибитора P2Y₁₂.

Влияние лекарственного препарата Эффиент® на другие лекарственные препараты Дигоксин

Прасугрел не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина. Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2C9

Прасугрел не является ингибитором CYP2C9, также как он не влияет на фармакокинетику S-варфарина. В связи с возможностью повышенного риска кровотечения, варфарин следует с осторожностью назначать одновременно с лекарственным препаратом Эффиент® (см. раздел “Особые указания”).

Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6

Прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23% снижал экспозицию гидроксипропиона - метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавиренз)

Особые указания

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Сообщалось о развитии тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) при применении прасугрела. ТТП – серьезное состояние, требующее срочного начала терапии.

Хирургические вмешательства.

При планировании хирургических вмешательств или назначением новых лекарственных препаратов пациентам следует сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела.

Если пациенту необходимо проведение планового хирургического вмешательства и антиагрегантный эффект нежелателен, следует прекратить прием лекарственного препарата Эффиент® за 7 дней до хирургического вмешательства. У пациентов при

проведении АКШ может наблюдаться увеличение частоты (в 3 раза) и тяжести кровотечений в течение 7 дней после отмены прасугрела.(см.раздел “Побочное действие”). Пользу и риск прасугрела следует тщательно оценивать для пациентов, у которых не была определена коронарная анатомия и возможно проведение неотложного АКШ.

Риск кровотечения.

Согласно данным клинических исследований у пациентов с ИМ БП ST, 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 проведения чрескожного коронарного вмешательства.

Поэтому пациентам с НС/ИМП/ БП ST, которым коронарная ангиография выполняется в течение 48 часов после госпитализации, нагрузочная доза должна назначаться во время проведения чрескожного коронарного вмешательства (см.разделы “Способ применения и дозы”, “Побочное действие” и “Фармакодинамические свойства”).

Пациентов следует предупреждать о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема прасугрела (в комбинации с АСК) и о необходимости информировать врача о любых возникших кровотечениях.

Для пациентов с активным кровотечением, которым требуется ингибирование фармакологического эффекта прасугрела, может быть проведено переливание тромбоцитарной массы.

У пациентов с почечной недостаточностью, включая хроническую почечную недостаточность, а также у пациентов с умеренной почечной недостаточностью повышен риск развития кровотечения. Поэтому у данных пациентов применять препарат следует с осторожностью.

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 клопидогрелу. Рекомендуется контролировать симптомы гиперчувствительности у пациентов с ранее выявленной аллергией на тиенопиридины (см. раздел “Побочное действие”).

Лактоза.

Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать Эффиент®.

Морфин и другие опиоиды

У пациентов, одновременно принимавших прасугрел и морфин, наблюдалось снижение эффективности прасугрела (см.раздел “Взаимодействие с другими лекарственными средствами”).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние прасугрела на способность управлять транспортными средствами и механизмами не установлено.

Срок годности

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг: 2 года.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг: 3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Форма выпуска

При производстве на Эли Лилли энд Компани, США

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

По 14 таблеток в блистер из фольги холодногоформования (ОПА/Ал//ПВХ) и фольги алюминиевой (с возможным дополнительным покрытием полиэстером или бумагой).

По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

При производстве на Дашичи Санкио Еуроп Гмбх, Германия.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

По 14 таблеток в блистер из фольги холодногоформования (ОПА/Ал//ПВХ) и фольги алюминиевой (с возможным дополнительным покрытием полиэстером или бумагой).

По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

При производстве на Эли Лилли энд Компани, США

Произведено:

Эли Лилли энд Компани, Лилли технолоджи Сенте, Индианаполис, штат Индиана 46221, США

Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center, Indianapolis, Indiana 46221, USA

Расфасовано/Упаковано/Выпускающий контроль качества:

Лилли С.А., Испания

Авда де ля Индустрия 30, 28108 Алкобендас, Мадрид, Испания

Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain

При производстве на Даиичи Санкио Еуроп Гмбх,

Произведено (все стадии производства):

Даиичи Санкио Еуроп Гмбх

Луитпольдштрассе 1, 85276, Пфаффенхофен, Германия

Daiichi Sankyo Europe GmbH, Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany

Регистрационное удостоверение выдано АО «Сервье», Россия

По всем вопросам обращаться в АО «Сервье», Россия:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9

Тел. (495) 937 0700

Факс (495) 937 0701

На инструкциях, вложенных в пачку, дополнительно может указываться латиницей логотип компании «Лаборатории Сервье».

**Старший специалист по регистрации
лекарственных средств**

Мороз Е.С.