

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Rynetra/Пинетра 5 mg или 10 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 5 mg прасугрел.

Помошни супстанции со потврдено дејство: секоја таблета содржи 55,95 mg лактоза и 0,18 mg сукроза.

Една таблета содржи 10 mg прасугрел.

Помошни супстанции со потврдено дејство: секоја таблета содржи 113,98 mg лактоза и 0,36 mg сукроза.

За целосен преглед на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Пинетра 5 mg се жолти, долгнавести, биконвексни филм-обложени таблети со втиснато „F1“ на едната страна и со голем дијаметар од $10,55 \pm 0,25$ и мал дијаметар од $5,35 \pm 0,25$ mm.

Пинетра 10 mg се портокалови, долгнавести, биконвексни филм-обложени таблети со втиснато „F2“ на едната страна и со голем дијаметар од $13,25 \pm 0,25$ mm и мал дијаметар од $6,75 \pm 0,25$ mm.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Пинетра, коадминистриран со ацетилсалицилна киселина (ASA), е индициран за превенција на атеротромботични настани кај возрасни пациенти со акутен коронарен синдром (на пр. нестабилна ангина, миокарден инфаркт без елевација на ST-сегментот [UA/NSTEMI] или миокарден инфаркт со елевација на ST сегментот [STEMI]) којшто подлежи на процес на примарна или на одложена перкутана коронарна интервенција (PCI).

За повеќе информации, ве молиме погледнете го делот 5.1.



4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни

Терапијата со Пинетра треба да се започне со една ударна доза од 60 mg, а потоа да продолжи со доза од 10 mg еднаш дневно. Кај пациенти со UA/NSTEMI, кај кои коронарната ангиографија се изведува во рок од 48 часа по приемот, ударната доза треба да се даде само за време на PCI (видете ги деловите 4.4, 4.8 и 5.1). Пациентите кои земаат Пинетра исто така треба да земаат и ацетилсалицилна киселина (75 mg до 325 mg дневно).

Кај пациенти со акутен коронарен синдром (ACS) кои биле лекувани со PCI, предвремено прекинување на кој било антиромбоцитен агенс, вклучувајќи го и Пинетра, може да резултира со зголемен ризик од тромбоза, миокарден инфаркт или смрт поради постоечката болест на пациентот. Се препорачува лекување до 12 месеци, освен ако прекилот на Пинетра е клинички индициран (видете го делот 4.4 и 5.1).

Пациенти ≥ 75 години

Употребата на Пинетра кај пациенти ≥ 75 години вообичаено не се препорачува. Ако докторот откако направил внимателна проценка на индивидуалниот ризик/корист (видете го делот 4.4) смета дека лекувањето е неопходно кај оваа возрасна група, по ударна доза од 60 mg треба да се препише намалена доза на одржување од 5 mg. Кај пациентите ≥ 75 години постои поголема можност за појава на крвање бидејќи кај нив има поголема изложеност на активниот метаболит на прасугрел (видете ги деловите 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенти со тежина < 60 kg

Пинетра треба да се даде како ударна доза од 60 mg и потоа да се продолжи со доза од 5 mg еднаш дневно. Дозата на одржување од 10 mg не се препорачува. Ова се должи на зголемување на изложеноста на активниот метаболит на прасугрел и зголемен ризик од крвање кај пациенти со телесна тежина < 60 kg кога се дава доза од 10 mg еднаш на ден во споредба со пациентите ≥ 60 kg (видете ги деловите 4.4, 4.8 и 5.2).

Бубрежна инсуфициенција

Не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со бубрежно оштетување, вклучувајќи ги и пациентите во крајната фаза од бубрежно заболување (видете го делот 5.2). Постои ограничено терапевтско искуство кај пациенти со бубрежна инсуфициенција (видете го делот 4.4).

Хепатална инсуфициенција

Не е потребно приспособување на дозата кај лица со лесна до умерена хепатална инсуфициенција (класа А и В според класификацијата Child Pugh) (видете го делот 5.2). Постои ограничено терапевтско искуство кај пациентите со лесна до умерена хепатална дисфункција (видете го делот 4.4). Пинетра е контраиндициран кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб (класа С според класификацијата Child Pugh).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на прасугрел кај деца на возраст под 18 години не е утврдена. Достапни се ограничени податоци за употребата на прасугрел кај деца со српеста анемија (видете го делот 5.1).



Начин на употреба

За орална употреба.

Пинетра може да се зема со или без храна. Употребата на 60 mg ударна доза прасугрел на гладно може да обезбеди побрз почеток на дејството (видете го делот 5.2).

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на кој било од ексципиентите наведени во делот 6.1. Активно патолошко крвање.

Историја на мозочен удар или минливи исхемични напади (TIA).

Тешко оштетување на црниот дроб (класа C според класификацијата Child Pugh).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Ризик од крвање

Во фаза 3 клиничкото испитување (TRITON) критериумите за исклучување вклучуваат зголемен ризик од крвање; анемија; тромбоцитопенија; историја на патолошки интракранијални наоди. Пациентите со акутен коронарен синдром подложени на PCI лекувани со прасугрел и со ASA покажале зголемен ризик од големи и од мали крвавења според системот за класификација TIMI. Затоа, употребата на прасугрел кај пациенти со зголемен ризик од крвање треба да се земе предвид само кога придобивката во однос на спречувањето на исхемичните настани се смета дека го надминува ризикот од сериозни крвавења. Ова особено се однесува за пациентите:

- на возраст ≥ 75 години (видете подолу);
- со склоност кон крвање (на пример, поради неодамнешна траума, неодамнешна операција, неодамнешно или рекурентно гастроинтестинално крвање или активна пептична улкусна болест);
- со телесна тежина < 60 kg (видете ги деловите 4.2 и 4.8). Кај овие пациенти не се препорачува употреба на доза на одржување од 10 mg и треба да се користи доза од 5 mg за одржување;
- кај кои може да се зголеми ризикот од крвање при истовремена употреба на лекови како што се орални антикоагуланти, клопидогрел, нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и фибринолитички.

Кај пациенти со активно крвање за кои е потребно неутрализирање на фармаколошките ефекти на прасугрел, може да биде соодветна трансфузија на тромбоцити.

Употребата на прасугрел кај пациенти на возраст над 75 години генерално не се препорачува и треба да се земе предвид само со голема претпазливост, откако докторот внимателно ќе го процени индивидуалниот корист/ризик за спречување на исхемични настани кои го надминуваат ризикот од сериозни крвавења. Во фазата 3 од клиничките испитувања, овие пациенти биле со поголем ризик од крвање, вклучувајќи фатално крвање, во споредба со пациентите кои биле помлади од 75 години. Доколку сепак се препише прасугрел кај овие пациенти, треба да се користи пониска доза на одржување од 5 mg; дозата на одржување од 10 mg не се препорачува (видете ги деловите 4.2 и 4.8).

Терапевтското искуство со прасугрел е ограничено кај пациенти со бубрежно оштетување



(вклучувајќи ESRD) и кај пациенти со умерено оштетување на црниот дроб. Кај овие пациенти може да постои зголемен ризик од крвање. Затоа кај овие пациенти прасугрел треба да се користи со претпазливост.

На пациентите треба да им се нагласи дека можеби ќе е потребно подолго време од вообичаено за да прекине одредено крвање додека земаат прасугрел (во комбинација со ASA) и дека треба да му пријават на докторот невообичаено и обилно крвање (место и/или времетраење).

Ризик од крвање поврзан со времето на ударната доза во NSTEMI

Во клиничкото испитување на пациентите со NSTEMI (студија ACCOAST), каде што пациентите требало да се подложат на коронарна ангиографија во рок од 2 до 48 часа по рандомизацијата, ударната доза прасугрел, дадена во просек 4 часа пред коронарната ангиографија, го зголемила ризикот од големи и од мали перипроцедурални крвавења во споредба со давање на ударната доза прасугрел за време на PCI. Затоа, во UA/NSTEMI пациенти, каде што коронарната ангиографија се изведува во рок од 48 часа по приемот, треба да се даде ударната доза за време на PCI (видете ги деловите 4.2, 4.8 и 5.1).

Оперативен зафат

Пациентите треба да се советуваат да ги информираат докторите и стоматолозите дека земаат прасугрел пред закажаната операција и пред да примат каков било нов лек. Ако пациентот е подложен на елективна хируршка интервенција, при што антиромботичниот ефект не е посакуван, употребата на прасугрел треба да се прекине најмалку 7 дена пред операцијата. Зголемена фреквенција на појавување (3 пати) и зголемена сериозност на крвавењето може да се појават кај пациенти подложени на CABG оперативен зафат во рок од 7 дена по прекинот на терапијата со прасугрел (видете го делот 4.8). Придобивките и ризиците од употребата на прасугрел треба внимателно да се земат предвид кај пациенти кај кои коронарната анатомија не е дефинирана и можноста за итна CABG не е исклучена.

Преосетливост, вклучувајќи ангиоедем

Пријавени се хиперсензитивни реакции, вклучувајќи ангиоедем кај пациенти кои примаат прасугрел, вклучително и кај пациенти со историја на хиперсензитивност на клопидогрел. Препорачано да се следи појавата на знаци на хиперсензитивност кај пациентите со позната алергија на тиенопиридины (видете го делот 4.8).

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

ТТП е пријавена при употреба на прасугрел. ТТП е сериозна состојба и бара пружање медицинска помош најбрзо што може.

Морфин и други опиоиди

Забележана е намалена ефикасност на прасугрел при истовремена употреба со морфин (видете го делот 4.5).

Лактоза

Пациентите со ретки наследни проблеми како што се интолеранција со галактоза, дефицит на лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.



Сахароза

Пациентите со ретки наследни проблеми како што се фруктозна интолеранција, гликозно-галактозна малапсорпција или инсуфициенција на сукроза-изомалтаза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

Варфарин

Не е проучена истовремената употреба на прасугрел со деривати на кумарин, различни од варфарин. Поради потенцијалот за зголемен ризик од крвање, варфарин (или друг кумарински дериват) и прасугрел треба да се употребуваат со претпазливост (видете го делот 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)

Не е испитувана истовремената употреба на прасугрел кај пациенти кои се на хронична НСАИЛ терапија (вклучувајќи инхибитори на COX-2). Поради потенцијалот за зголемен ризик од крвање, прасугрел треба да се употребува со претпазливост кај овие пациенти (видете го делот 4.4).

Прасугрел може да се употребува истовремено со лекови што се метаболизираат преку ензимите на цитохром P450 (вклучувајќи ги и статините) или со лекови што се индуктори или инхибитори на ензимите на цитохром P450. Исто така, прасугрел истовремено може да се употребува со ASA, хепарин, дигоксин и со медицински производи што го покачуваат гастричниот pH, вклучувајќи ги и инхибиторите на протонската пумпа и H₂-блокаторите. Иако не е проучен во специфични студии за интеракции, прасугрел бил употребен во фазата 3 од клиничките испитувања со хепарин со ниска молекуларна тежина, бивалуридин и GP IIb/IIIa инхибитори (нема достапни информации во врска со типот на инхибитор на GP IIb/IIIa што бил користен) без докази за клинички значајни несакани интеракции.

Ефекти на другите лекови врз прасугрел

Ацетилсалицилна киселина

Прасугрел треба истовремено да се употребува со ацетилсалицилна киселина (ASA). Иако е можна фармакодинамска интеракција со ASA којашто води кон зголемен ризик од крвање, податоците за ефикасноста и за безбедноста на прасугрел доаѓаат од пациенти кои истовремено биле лекувани со ASA.

Хепарин

Една интравенска болус доза на нефракциониран хепарин (100 U/kg) не ја менува значајно инхибицијата на тромбоцитната агрегација посредувана од прасугрел. Исто така, прасугрел не го менува значително ефектот на хепаринот врз мерките на коагулација. Затоа двата лека може да се употребуваат истовремено. Зголемен ризик од крвање евозможен кога прасугрел се употребува истовремено со хепарин.

Статини

Аторвастатин (80 mg дневно) не ја менува фармакокинетиката на прасугрел и неговата инхибиција на агрегацијата на тромбоцити. Затоа, статините што се супстрати на CYP3A не



се очекува да имаат ефект врз фармакокинетиката на прасугрел или на неговата инхибиција на агрегацијата на тромбоцитите.

Лекови што го покачуваат гастричниот pH

Истовремена примена на ранитидин (H_2 -блокатор) или на ланзопразол (инхибитор на протонска пумпа) не ги менуваат AUC и T_{max} на активниот метаболит на прасугрел, но го намалуваат C_{max} за 14 % и за 29 %, соодветно. Во фаза 3 клиничкото испитување прасугрел беше употребен без оглед на истовремената примена на инхибитор на протонска пумпа или H_2 -блокатор. Употребата на доза од 60 mg прасугрел, без истовремена употреба на инхибитори на протонската пумпа, може да обезбеди најбрз почеток на дејството на прасугрел.

Инхибитори на CYP3A

Кетоконазол (400 mg на ден), којшто е селективен и потентен инхибитор на CYP3A4 и на CYP3A5, не влијае на инхибицијата на тромбоцитите со посредство на прасугрел или на AUC на активниот метаболит на прасугрел и T_{max} , но го намалува C_{max} од 34 % до 46 %. Затоа, инхибитори на CYP3A, како што се азолни антифунгални лекови, инхибитори на протеаза, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтијазем, индинавир, ципрофлоксацин и сокот од грејпфрут не се очекува да имаат значително влијание врз фармакокинетиката на активниот метаболит на прасугрел.

Индуктори на цитохром P450

Рифампицин (600 mg на ден) којшто е моќен индуктор на CYP3A и CYP2B6 и индуктор на CYP2C9, CYP2C19 и на CYP2C8, не ја менува фармакокинетиката на прасугрел. Затоа, CYP3A-индуктори како што се рифампицин, карбамазепин и други индуктори на цитохром P450 не се очекува да имаат значителен ефект врз фармакокинетиката на активниот метаболит на прасугрел.

Морфин и други опиоиди

Кај пациентите со акутен коронарен синдром, кои се на терапија со морфин, забележано е одложување и намалување на ефектите на оралните P2Y₁₂-инхибитори, вклучувајќи го прасугрел и неговите активни метаболити.

Оваа интеракција може да биде поврзана со намалена подвижност на гастроинтестиналниот тракт и се однесува и на другите опиоиди. Клиничкото значење е непознато, но податоците укажуваат на можноста за намалување на ефикасноста на прасугрел кај пациентите кои истовремено примале прасугрел и морфин.

Кај пациентите со акутен коронарен синдром, кај кои морфинот не може да се задржи а брзата инхибиција на P2Y₁₂ се смета за клучна, може да се земе предвид употребата на парентералниот инхибитор P2Y₁₂.

Ефекти на прасугрел врз други лекови

Дигоксин

Прасугрел нема клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на дигоксин.

Медицински производи коишто ги метаболизира CYP2C9

Прасугрел не го инхибира CYP2C9, бидејќи не влијае на фармакокинетиката на S-варфарин. Поради потенцијалот за зголемен ризик од крвање, варфаринот и прасугрелот треба заедно да се употребуваат со претпазливост (видете го делот 4.4).



Медицински производи коишто ги метаболизира CYP2B6

Прасугрел е слаб инхибитор на CYP2B6. Кај здрави субјекти прасугрел ја намалува изложеноста на хидроксипропион, CYP2B6-добиеен метаболит на бупропион, за 23 %. Многу е веројатно овој ефект да биде од клиничка важност само кога прасугрел се употребува истовремено со лекови за коишто CYP2B6 е единствениот метаболички пат и имаат тесен терапевтски прозорец (на пример, циклофосфамид, ефавиренц).

4.6. Плодност, бременост и лактација

Не е спроведена клиничка студија кај бремени жени или кај доилки.

Бременост

Студиите на животни не укажуваат на директни штетни ефекти во однос на бременоста, развојот на ембрионот/фетусот, породувањето или постнаталниот развој (видете го делот 5.3). Затоа што репродуктивните студии на животни не го предвидуваат секогаш одговорот на терапијата кај човекот, прасугрел треба да се користи за време на бременоста само ако потенцијалната корист за мајката го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.

Доење

Не е познато дали прасугрел се излачува во мајчиното млеко. Студиите на животни покажале екскреција на прасугрел во мајчиното млеко. Употребата на прасугрел за време на доењето не се препорачува.

Плодност

Прасугрел не предизвикал промени на плодноста кај машки и кај женски стаорци во орални дози при изложеност на 240 пати поголема доза од препорачаната дневна доза на одржување за човекот (врз основа на mg/m^2).

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Се очекува дека прасугрел нема да има или дека ќе има незначително влијание врз способноста за возење и за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Безбедноста кај пациенти со акутен коронарен синдром подложена на PCI била евалуирана во една контролирана студија со клопидогрел (TRITON) во која 6 741 пациенти биле лекувани со прасугрел (ударна доза од 60 mg и доза на одржување од 10 mg еднаш дневно) за средна вредност од 14,5 месеци (5 802 пациенти биле лекувани подолго од 6 месеци, 4 136 пациенти биле лекувани подолго од 1 година). Стапката на прекин на студијата поради несакани дејства била 7,2 % за прасугрел и 6,3 % за клопидогрел. Од нив крвавењето било најчестата несакана реакција кај двата лека која водела до прекин на терапијата (2,5 % за прасугрел и 1,4 % за клопидогрел).



Крвање

Крвање поврзано со не-коронарно артериско байпас-премостување (CABG)

Во ТРИТОН, фреквенцијата на пациенти кои доживеале крвање што не било поврзано со CABG, е прикажана во табелата подолу. Инциденцата на големо TIMI-крвање, поврзано со не-CABG, вклучувајќи опасно по живот и фатално, како и минорно TIMI-крвање, била статистички значајно повисока кај субјекти третирани со прасугрел во споредба со клопидогрел во UA/NSTEMI и кај сите ACS-популации. Немало значителна разлика кај STEMI-популацијата. Најчестото место на спонтано крвање бил гастроинтестиналниот тракт (1,7 % со прасугрел и 1,3 % со клопидогрел); најчестото место на предизвикано крвање било местото на артериска пункција (1,3 % со прасугрел и 1,2 % со клопидогрел).

Инциденца на не-CABG поврзани крваења^a (% на пациенти)

Настан	сите		UA/NSTEMI		STEMI	
	Прасугрел b +ASA (N = 6741)	Клопидогрел ^b +ASA (N = 6716)	Прасугрел ^b +ASA (N = 5001)	Клопидогрел ^b +ASA (N = 4980)	Прасугрел ^b +ASA (N = 1740)	Клопидогрел ^b +ASA (N = 1736)
Големо TIMI крвање ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Живото- загрозувачко ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Фатално	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Симптоматско ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Примена на инотропи	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2



Потреба за хируршка интервенција	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Потреба за трансфузија (≥ 4 единици)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
минорно TIMI крвање	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a централно проценети настани дефинирани со критериумите на студиската група за тромболиза при миокарден инфаркт (TIMI)

b Други стандардни терапии што биле употребени како соодветни

c Секое интракранијално крвање или кое било клинички очигледно крвање поврзано со пад на хемоглобинот ≥ 5 g/dl

d Крвање опасно по живот е подгрупа на големото TIMI-крвање и ги вклучува типовите наведени подолу. Пациентите може да се набројуваат во повеќе од еден ред

e ICH = интракранијална хеморагија

f Клиничко видливо очигледно крвање поврзано со пад на хемоглобинот од ≥ 3 g/dl до < 5 g/dl

Пациенти ≥ 75 години

Не-SABG поврзано големо или минорно TIMI-крвање:

Возраст	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
≥ 75 years (N = 1 785)*	9,0 % (1,0 % фатално)	6,9 % (0,1 % фатално)
< 75 years (N = 1 1672)*	3,8 % (0,2 % фатално)	2,9 % (0,1 % фатално)
< 75 years (N = 7 180)**	2,0 % (0,1 % фатално)	1,3 % (0,1 % фатално)
	Прасугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
≥ 75 years (N = 2 060)	2,6 % (0,3 % фатално)	3,0 % (0,5 % фатално)



*TRITON студија кај ACS пациенти подложени на PCI

**TRILOGY-ACS студија кај пациенти кои не биле подложени на PCI (видете го делот 5.1):

^a 10 mg прасугрел; 5 mg прасугрел ако < 60 kg

Пациенти < 60 kg

Не-CABG поврзано големо или минорно TIMI-крвање:

Тежина	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
< 60 kg (N = 664)*	10,1 % (0 % фатално)	6,5 % (0,3 % фатално)
≥ 60 kg (N = 12 672)*	4,2 % (0,3 % фатално)	3,3 % (0,1 % фатално)
≥ 60 kg (N = 7 845)**	2,2 % (0,2 % фатално) ^a	1,6 % (0,2 % фатално)
	Прасугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
< 60 kg (N = 1 391)**	1,4 % (0,1 % фатално)	2,2 % (0,3 % фатално)

* студија TRITON кај пациенти со ACS кои се подложени на PCI

** студија TRILOGY-ACS кај пациенти кои не се подложени на PCI (видете го делот 5.1)

10 mg прасугрел; 5 mg прасугрел ако пациентот има ≥ 75 години

Пациенти ≥ 60 kg и на возраст < 75 години

Кај пациенти со ≥ 60 kg и на возраст < 75 години, не-CABG поврзаните TIMI големи или минорни крвавења биле 3,6 % за прасугрел и 2,8 % за клопидогрел; инциденцата на појавување на фатално крвање била 0,2 % за прасугрел и 0,1 % за клопидогрел.

Крвање поврзано со CABG

Во фаза 3 клиничкото испитување, 437 пациенти биле подложени на CABG за време на студијата. Од овие пациенти, инциденцата на појавување на TIMI големи или минорни крвавења поврзани со CABG била 14,1 % за групата со прасугрел и 4,5 % за групата со клопидогрел. Повисокиот ризик за појава на крвање кај субјектите лекувани со прасугрел опстојувал до 7 дена по примањето на последната доза од лекот. Кај пациентите кои го примиле нивниот тиенпиридински перпарат во рок од 3 дена пред CABG, инциденцата на појавување на TIMI големи или минорни крвавења била 26,7 % (12 од 45 пациенти) во групата со прасугрел, во споредба со 5,0 % (3 од 60 пациенти) во групата со клопидогрел. Кај пациентите кои ја добиле последната доза на тиенпиридински препарат во период од 4 до 7 дена пред CABG, инциденцата на појавување се намалила на 11,3 % (9 од 80 пациенти) во групата со прасугрел и 3,4 % (3 од 89 пациенти) во групата со клопидогрел. По 7 дена по престанокот на примањето на лекот, забележаните стапки на крвање поврзано со CABG биле слични помеѓу двете терапевтски групи (видете ги деловите 4.4).

Ризик од крвање поврзан со времето на ударната доза кај NSTEMI

Во клиничката студија на пациентите со NSTEMI (студија ACCOAST), каде што пациентите требало да се подложат на коронарна ангиографија во рок од 2 до 48 часа по рандомизацијата, давањето ударна доза од 30 mg на пациентите во просек 4 часа пред коронарната ангиографија проследена со доза од 30 mg за време на PCI резултира со зголемен ризик од не-CABG пери-процедурални крвавења и нема дополнителна корист во споредба со давање ударна доза од 60 mg за време на PCI (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Не-CABG поврзани TIMI-крвавења во текот на 7 дена кај пациентите биле следните:



Несакано дејство	Прасугрел пред коронарна ангиографија ^a (N = 2 037) %	Прасугрел за време на PCI ^a (N = 1 996) %
TIMI големо крвање ^b	1,3	0,5
Животозагрозувачко ^c	0,8	0,2
Фатално	0,1	0,0
Симптоматско ICH ^d	0,0	0,0
Примена на инотропи	0,3	0,2
Потреба за хируршка интервенција	0,4	0,1
Потреба за трансфузија (≥ 4 единици)	0,3	0,1
TIMI минорно крвање ^e	1,7	0,6

a Се користеле други соодветни стандардни терапии. Протоколот за клиничката студија обезбедува сите пациенти да примаат аспирин и дневна доза на одржување на прасугрел.

b Каква било интракранијална хеморагија или кое било клинички видливо очигледно крвање поврзано со пад на хемоглобин ≥ 5 g/dl.

c Животозагрозувачко е подгрупа на големите крвавења TIMI и ги вклучува типовите наведени подолу. Пациентите може да се бројат во повеќе од еден ред.

d ICH = интракранијална хеморагија.

e клинички видливо очигледно крвање поврзано со пад на хемоглобин ≥ 3 g/dl, но < 5 g/dl

Табеларен преглед на несакани дејства

Подолу наведната табела ги сумира хеморагичните и нехеморагичните несакани дејства од студијата TRITON, или оние што биле спонтано пријавени, класифицирани по фреквенција и системска класа на органи. Фреквенциите се дефинирани како што следува: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); многу ретки ($< 1/10\,000$); со непозната честота (честотата на појавување не може да се процени од достапните податоци).



Хеморагични и нехеморагични несакани дејства

MEDdra класа на органски систем	Чести	Невообичаени	Ретки	Со непозната честота
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Анемија		Тромбоцитопенија	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) – видете го делот 4.4
Нарушувања на имунолошкиот систем		Хиперсензитивност вклучувајќи и ангиоедем		
Нарушувања на сетилото за вид		Крвање во окото		
Васкуларни нарушувања	Хематом			
Респираторни и, торакални и медијастинални нарушувања	Епистакса	Хемоптизии		
Гастроинтестинални нарушувања	Гастроинтестинално крвање	Ретроперитонеално крвање Ректелно крвање Хематохезии Гингивално крвање		
Нарушувања на кожата и на поткожното	Исип Екхимоза			
Релани и уринарни нарушувања	Хематурија			



Опити нарушувања и нарушувања на местото на администрација	Хематом на местото на венската пункција Крвање на местото на венската пункција			
Повреда, труење и процедурални компликации	Контузија	Пост- процедурална хеморагија	Поткожен хематом	

Кај пациенти со или без историја на ТИА или на мозочен удар, инциденцата на мозочен удар во фазата 3 од клиничкото испитување била како што следи (видете го и делот 4.4):

Историја на ТИА или удар	Прасугрел	Клопидогрел
Да (N = 518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
Не (N = 13 090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

* ICH = интракранијална хеморагија.

Пријавување несакани дејства

Пријавувањето на сомнителните несакани реакции по пуштањето на лекот во промет е многу важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист – ризик од медицинскиот производ. Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата на <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирањето со прасугрел може да доведе до продолжено време на крвање и до последователни компликации при крвање. Нема достапни податоци за пресврт на фармаколошкиот ефект на прасугрел. Сепак, доколку е потребна брза корекција на продолженото време на крвање, може да се примени трансфузија на тромбоцити и/или други крвни продукти.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: инхибитори на агрегација на тромбоцити со исклучок на хепарин.
АТС код: B01AC22.

Механизам на дејство/Фармакодинамски ефекти

Прасугрел е инхибитор на тромбоцитната активација и агрегација преку иреверзибилно врзување на неговиот активен метаболит на P2Y₁₂ класа на ADP-рецепторите на тромбоцитите. Бидејќи тромбоцитите учествуваат во иницијација и/или во развој на тромботичните компликации од атеросклеротичната болест, инхибицијата на тромбоцитната функција може да резултира со намалување на стапката на појава на кардиоваскуларни патолошки состојби како што се смрт, миокарден инфаркт или мозочен удар.

По ударна доза 60 mg прасугрел, се појавува инхибиција на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегација по 15 минути со 5 μ M ADP и по 30 минути со 20 μ M ADP. Максималната инхибиција со прасугрел од ADP-индуцираната тромбоцитна агрегација е 83 % со 5 μ M ADP и 79 % со 20 μ M ADP, во двата случаи кај 89 % од здравите субјекти и пациентите со стабилна атеросклероза постигната најмалку 50 % инхибиција на тромбоцитната агрегација за 1 час. Прасугрел-посредуваната инхибиција на тромбоцитната агрегација покажува ниско ниво меѓу испитаниците (9 %) варијабилност и кај секој испитаник посебно (12 %) со 5 μ M и 20 μ M ADP. Средната инхибиција во стабилна состојба на тромбоцитната агрегација била 74 % и 69 % соодветно за 5 μ M ADP и 20 μ M ADP и била постигната по 3 до 5 дена од употребата на 10 mg прасугрел доза на одржување на којашто ѝ претходела ударна доза од 60 mg. Повеќе од 98 % од испитаниците имале ≥ 20 % инхибиција на тромбоцитната агрегација за време на дозата на одржување.

Агрегацијата на тромбоцитите постепено се враќа на основните вредности по третманот за 7 до 9 дена по употребата на единечна доза од 60 mg прасугрел и во рок од 5 дена по прекин на дозирањето за одржување на концентрацијата на прасугрел во стабилна состојба.

Префрлување на податоци: по употреба на 75 mg клопидогрел еднаш дневно во тек на 10 дена, 40 здрави испитаници биле префрлени на прасугрел 10 mg еднаш дневно со или без доза од 60 mg. Слична или повисока инхибиција на тромбоцитната агрегација е забележана со прасугрел. Префрлување директно на 60 mg ударна доза со прасугрел резултирало со најбрз почеток на повисока тромбоцитна инхибиција. По употребата на доза од 900 mg клопидогрел (со ASA), 56 субјекти со ACS биле третирани 14 дена со 10 mg прасугрел еднаш дневно или со клопидогрел 150 mg еднаш дневно, а потоа биле префрлени или на клопидогрел 150 mg или на прасугрел 10 mg уште 14 дена. Повисока инхибиција на тромбоцитната агрегација била забележана кај пациенти вклучени во групата со прасугрел 10 mg во споредба со оние кои примале 150 mg клопидогрел. Во една студија на 276 пациенти со ACS лекувани со PCI, префрлајќи се од почетна ударна доза од 600 mg клопидогрел или плацебо употребена по приемот во болницата пред коронарна ангиографија на доза од 60 mg прасугрел употребена за време на перкутана коронарна интервенција, се добила слична зголемена инхибиција на тромбоцитната агрегација за времетраење од 72 часа на студијата.



Клиничка ефикасност и безбедност

Акутен коронарен синдром (ACS)

Студијата од третата фаза TRITON го споредува прасугрел со клопидогрел, при истовремена употреба со ASA и со друга стандардна терапија. TRITON е мултицентрична, меѓународна, рандомизирана, двојно слепа студија со паралелни групи изведена кај 13 608 пациенти. Пациентите имале ACS со умерен до висок ризик UA, NSTEMI или STEMI и биле лекувани со PCI.

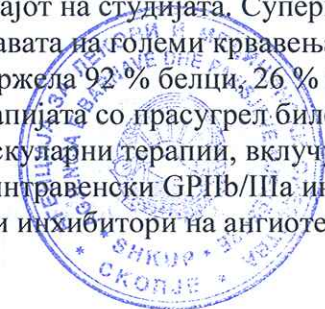
Пациентите со UA/NSTEMI во рок од 72 часа од симптомите или STEMI помеѓу 12 часа и 14 дена од симптомите биле рандомизирани по утврдување на коронарната анатомија. Пациентите со STEMI во рок од 12 часа од појавата на симптомите планирани за примарна PCI можеле да бидат рандомизирани без утврдување на коронарната анатомија. За сите пациенти ударната доза била употребен во периодот помеѓу рандомизацијата и 1 час откако пациентот ја напуштил лабораторијата за катетеризација.

Пациентите кои биле рандомизирани да примаат прасугрел (доза од 60 mg еднаш дневно) или клопидогрел (ударна доза од 300 mg придружена со дози од 75 mg еднаш дневно), биле лекувани во временски период со средна вредност од 14,5 месеци (најмногу 15 месеци со минимум 6 месеци следење). Пациентите исто така примиле ASA (75 mg до 325 mg еднаш дневно). Употребата на кој било тиенопиридински препарат во рок од 5 дена пред уписот бил критериум за исклучување. Други препарати, како што се хепарин и GPIIb/IIIa инхибитори, биле давани според препрака од докторот. Околу 40 % од пациентите (во секоја од групите) добиле GPIIb/IIIa-инхибитори за поддршка на PCI (нема информации за типот на GPIIb/IIIa-инхибитор што се користел). Околу 98 % од пациентите (во секоја од групите) добиле анти тромбински препарати (хепарин, хепарин со ниска молекуларна тежина, бивалирудин или друго средство) директно за поддршка на PCI.

Примарната цел на студијата било регистрирање на првото појавување на кардиоваскуларна (CV) смрт, нефатален миокарден инфаркт (MI) или нефатален мозочен удар по почетокот на терапијата. Анализата на крајната точка во популацијата со ACS (комбинирани UA/NSTEMI и STEMI-кохорти) покажа статистичка супериорност на прасугрел наспроти клопидогрел во групата UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Исход од целата ACS популација:

Прасугрел покажал супериорна ефикасност во споредба со клопидогрел во намалувањето на примарниот збиен исход, како и претходно наведените секундарни исходи, вклучувајќи стентна тромбоза (видете ја табелата подолу). Придобивката од терапијата со прасугрел била очигледна во првите 3 дена и опстојувала до крајот на студијата. Супериорната ефикасност била придружена со зголемување на појавата на големи крвавења (видете ги деловите 4.4 и 4.8). Популацијата на пациентите содржела 92 % белци, 26 % жени и 39 % на возраст ≥ 65 години. Придобивките поврзани со терапијата со прасугрел биле независни од употребата на други акутни и долготрајни кардиоваскуларни терапии, вклучувајќи хепарин/нискомолекуларен хепарин, бивалирудин, интравенски GPIIb/IIIa инхибитори, лекови за намалување на липидите, бета-блокатори и инхибитори на ангиотензин-



конвертирачките ензими. Ефикасноста на прасугрел била независна од дозата на ASA (75 mg до 325 mg еднаш дневно). Употребата на орални антикоагуланти, други антитромбоцитни лекови и хронични нестеридни анти-инфламаторни лекови не била дозволена во TRITON. Во популацијата со ACS, прасугрел бил поврзан со помала инциденца на CV смрт, нефатален MI или нефатален мозочен удар во споредба со клопидогрел, без оглед на основните карактеристики како што се возраста, полот, телесната тежина, географскиот регион, употребата на GPIIb/IIIa-инхибитори и тип на стент. Придобивката првенствено се должи на значително намалување на нефаталните миокардни инфаркти (видете ја табелата подолу). Испитаниците со дијабетес имале значително намалување на примарните и на сите секундарни збирни крајни точки.

Забележаната корист од прасугрел кај пациенти на возраст ≥ 75 години била помала од онаа забележана кај пациенти на возраст < 75 години. Пациентите на возраст ≥ 75 години биле со зголемен ризик од појава на крвање, вклучувајќи фатални крвавења (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 4.8). Пациентите на возраст ≥ 75 години кај кои е поочигледна користа од прасугрел се оние со дијабетес, со STEMI, со поголем ризик од тромбоза на стентот или со повторливи настани.

Пациентите со историја на TIA или со историја на исхемичен мозочен удар повеќе од 3 месеци пред терапијата со прасугрел немале намалување на примарниот збирен исход.

Исход на терапијата кај пациентите во студијата TRITON - примарна анализа

Настани	Прасугрел +ASA	Клопидогрел +ASA	Ризик однос HR (95 % CI)	р- вредност
Сите ACS	(N = 6 813) %	(N = 6 795) %		
Примарен збирен исход Кардиоваскуларна смрт (CV), нефатален MI, или нефатален удар	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
Примарни индивидуални исходи				
CV смрт	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Нефатален MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Нефатален мозочен удар	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N = 5 044) %	(N = 5 030) %		
Примарен збирен исход CV смрт, нефатален MI, или нефатален мозочен удар	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002



CV смрт	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Нефатален MI	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0 001
Нефатален мозочен удар	0,8	0,8	0 979 (0 633; 1,513)	0,922
STEMI Примарен збирен исход	(N = 1 769) %	(N = 1 765) %		
CV смрт, не фатален MI, или не фатален мозочен удар	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
CV смрт	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Нефатален MI	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Нефатален мозочен удар	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

Во севкупната популација со ACS, анализата на секоја од секундарните крајни цели покажа значителна корист ($p < 0;001$) за прасугрел наспроти клопидогрел. Тие вклучуваат дефинитивна или можна тромбоза на стентот на крајот на студијата (0;9 % наспроти 1;8 %, HR 0,498, CI 0,364; 0,683); CV смрт, нефатален MI или итна реваскуларизација на целен крвен сад во тек на 30 дена (5,9 % наспроти 7,4 %, HR 0,784, CI 0,688; 0,894); смрт од која било причина, нефатален MI или нефатален мозочен удар до крај на студијата (10,2 % наспроти 12,1 %, HR 0,831, CI 0,751; 0,919); CV смрт, нефатален MI, нефатален мозочен удар или рехоспитализација за кардијален исхемичен настан до крај на студијата (11,7 % наспроти 13,8 %, HR 0,838, CI 0,762; 0,921). Анализата на сите причини за смрт не покажала значајна разлика помеѓу прасугрел и клопидогрел кај севкупната популација со ACS (2,76 % наспроти 2,90 %), кај популацијата UA/NSTEMI (2,58 % vs 2,41 %) и кај популацијата STEMI (3,28 % vs 4,31 %).

Прасугрел се поврзува со 50 % намалување на тромбоза на стентот во тек на 15-месечен период на следење. Намалувањето на тромбозата на стентот со прасугрел била забележана рано и подолго од 30 дена, како за метални така и за стентови што испуштаат лекови на местото на апликација.

Во анализата на пациенти кои преживеале исхемичен настан, прасугрел бил поврзан со намалување на инциденцата на следните примарни крајни цели (7,8 % за прасугрел наспроти 11,9 % за клопидогрел).

Иако појавата на крвање била зголемена со прасугрел, анализата на збирната крајна цел на смрт од која било причина, нефатален миокарден инфаркт, нефатален мозочен удар и не-CABG-поврзана TIMI голема хеморагија го фаворизирале прасугрел во споредба со



клопидогрел (HR, 0,87; 95 % CI, 0,79 - 0,95; $p = 0,004$). Во TRITON, за секои 1 000 пациенти лекувани со прасугрел имало 22 помалку пациенти со миокарден инфаркт, а уште 5 со TIMI поврзани со не-CABG поврзани хеморагии, во споредба со пациенти лекувани со клопидогрел.

Резултатите од фармакодинамската/фармакогеномичната студија спроведена кај 720 азиски ACS PCI пациенти покажале дека повисоки нивоа на инхибиција на тромбоцитите се постигнуваат со прасугрел во споредба со клопидогрел и дека ударна доза од 60 mg и доза на одржување од 10 mg е соодветен режим на дозирање кај азиските субјекти кои тежат најмалку 60 kg и се на возраст под 75 години (видете го делот 4.2).

Во 30-месечна студија (TRILOGY-ACS) кај 9 326 пациенти со UA/NSTEMI ACS лекувани без ревакуларизација (нелиценцирана индикација), прасугрел не ја намалил фреквенцијата на збирната крајна точка на CV смрт, MI или на мозочен удар во споредба со клопидогрел. Стапката на појава на TIMI големо крвање (вклучувајќи опасни по живот, фатални и ICH) била слична кај пациентите лекувани со прасугрел и со клопидогрел. Пациентите на возраст ≥ 75 години или оние со телесна тежина под 60 kg ($N = 3\,022$) биле рандомизирани до 5 mg прасугрел. Кај пациентите на возраст < 75 години и со телесна тежина ≥ 60 kg третиран со 10 mg прасугрел, немало разлика помеѓу 5 mg прасугрел и 75 mg клопидогрел во CV-исходите. Стапки на мали TIMI крвавења биле слични кај пациенти лекувани со 5 mg прасугрел и кај оние кои биле лекувани со 75 mg клопидогрел. Прасугрел 5 mg обезбедил поголем антитромбоцитен ефект од клопидогрел 75 mg. Прасугрел треба да се користи со претпазливост кај пациентите на возраст ≥ 75 години и кај пациенти со тежина < 60 kg (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 4.8).

Во 30-дневна студија (ACCOAST) кај 4 033 пациенти со NSTEMI со покачен тропонин кои биле закажани за коронарна ангиографија придружено со PCI во рок од 2 до 48 часа по рандомизацијата, кај пациенти кои примале прасугрел 30 mg ударна доза во просек 4 часа пред коронарна ангиографија придружено со доза од 30 mg за време на PCI ($n = 2\,037$), имало зголемен ризик од не-CABG перипроцедурални крвавења и немало дополнителна корист во споредба со пациентите кои примале доза од 60 mg за време на PCI ($n = 1\,996$). Поточно, прасугрел не ја намалил честотата на појава на збирната крајна точка на кардиоваскуларната (CV) смрт, миокарден инфаркт (MI), мозочен удар, итна ревакуларизација (UR) или исфрлање на гликопротеинскиот (GP) IIb/IIIa инхибитор за време на 7 дена од рандомизацијата кај испитаниците кои примале прасугрел пред коронарна ангиографија во споредба со пациенти кои ја примале целосната ударна доза прасугрел за време на PCI и стапката на клучната безбедносна цел за сите TIMI мали крвавења (CABG и не-CABG настани) за време на 7 дена од рандомизацијата во сите лекувани пациенти биле значително повисоки кај субјекти кои примале прасугрел пред коронарна ангиографија наспроти пациентите кои ја примале целосната ударна доза прасугрел во време на PCI. Затоа, кај UA/NSTEMI пациенти, каде што коронарната ангиографија се изведува во рок од 48 часа по приемот, треба да се даде ударната доза за време на PCI (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 4.8).

Педијатриска популација

Студијата TADO ја тестира употребата на прасугрел ($n = 171$) наспроти плацебо ($n = 170$) кај пациенти на возраст од 2 до 18 години со српеста анемија за намалување на вазооклузивната



криза во фаза III студија. Студијата не успеа да ги потврди примарните и секундарните крајни цели. Свкупно, нема нови наоди за безбедноста за монотерапија кај оваа популација на пациенти со прасугрел.

5.2 Фармакокинетски својства

Прасугрел е пролек и брзо се метаболизира *in vivo* до активен метаболит и неактивни метаболити. Изложеноста на активниот метаболит (AUC) има умерена до ниска варијабилност (27 %) и (19 %) во телото на секој испитаник. Фармакокинетиката на прасугрел е слична кај здрави субјекти, кај пациенти со стабилна атеросклероза и кај пациенти подложени на перкутана коронарна интервенција.

Апсорпција

Апсорпцијата и метаболизмот на прасугрел се брзи, со постигнување на максимална плазма-концентрација (C_{max}) на активниот метаболит за околу 30 минути. Изложеноста на активниот метаболит (AUC) се зголемува пропорционално во однос на опсегот на терапевтските дози. Во студија со здрави испитаници, AUC на активниот метаболит не бил засегнат по високо калоричен мрсен оброк, но C_{max} бил намален за 49 %, а времето за да се достигне C_{max} (T_{max}) било зголемено од 0,5 до 1,5 часа. Прасугрел бил употребен независно од оброците во студијата TRITON. Затоа, прасугрел може да се употребува независно од храната; сепак, земањето прасугрел на гладно може да обезбеди најбрз почеток на дејството (видете го делот 4.2).

Дистрибуција

Активниот метаболит којшто се врзува за човечкиот серумски албумин (4 % пуферен раствор) е 98 %.

Биотрансформација

Прасугрел не е откриен во плазмата по орална употреба. Тој брзо се хидролизира во цревата на тиолактон, којшто потоа се конвертира во активниот метаболит со еден чекор од метаболизам на цитохром P450, првенствено преку CYP3A4 и CYP2B6 и во помала мера со CYP2C9 и CYP2C19. Активниот метаболит понатаму се метаболизира до две неактивни соединенија со S-метилација или конјугација со цистеин.

Кај здрави испитаници, пациенти со стабилна атеросклероза и пациенти со ACS кои примале прасугрел, немало релевантен ефект на генетските варијации кај CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 или CYP2C19 на фармакокинетиката на прасугрел или на неговата инхибиција на тромбоцитната агрегација.

Елиминација

Околу 68 % од дозата прасугрел се излачува во урината и 27 % во фецесот, како неактивни метаболити. Активниот метаболит има полуживот на елиминација од околу 7,4 часа (опсег од 2 до 15 часа).

Фармакокинетика кај посебни популации

Постари лица

Во студија кај здрави лица на возраст меѓу 20 и 80 години, возраста немала значителен ефект врз фармакокинетиката на прасугрел или врз неговата инхибиција на агрегацијата на тромбоцити. Во големата фаза 3 од клиничката студија просечната проценета изложеност (AUC) на активниот метаболит е за 19 % повисока кај многу постари лица (≥ 75 години) во



споредба со лица на возраст < 75 години. Прасугрел треба да се користи со претпазливост кај пациенти на возраст ≥ 75 години поради потенцијалниот ризик од крвање кај оваа популација (видете ги деловите 4.2 и 4.4). Во една студија кај испитаници со стабилна атеросклероза, средната AUC на активниот метаболит кај пациенти на возраст ≥ 75 години земајќи 5 mg прасугрел бил приближно половина од пациентите на возраст < 65 години кои земале 10 mg прасугрел, а антиагрегатниот ефект од 5 mg бил намален, но не бил инфериорен во споредба со 10 mg.

Хепатално оштетување

Не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со лесно до умерено нарушена функција на црниот дроб (класа А и В од Child Pugh). Фармакокинетиката на прасугрел и неговата инхибиција на тромбоцитната агрегација биле слични кај лица со лесна до умерена хепатална инсуфициенција во споредба со здрави испитаници. Фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел не биле испитувани кај пациенти со тешко хепатално оштетување. Прасугрел не смее да се употребува кај пациенти со тешко хепатално оштетување (видете го делот 4.3).

Бубрежно оштетување

Не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со бубрежно оштетување, вклучувајќи ги и пациентите со ренална болест во завршна фаза (ESRD). Фармакокинетиката на прасугрел и неговата инхибиција на тромбоцитната агрегација се слични кај пациенти со умерено бубрежно оштетување ($GFR\ 30 < 50\ ml/min/1.73\ m^2$) и кај здрави испитаници. Прасугрел-посредуваната инхибиција на агрегација на тромбоцити исто така била слична кај пациенти со ESRD кои имале потреба за хемодијализа во споредба со здрави испитаници, иако St_{ax} и AUC на активниот метаболит се намалени за 51 % и за 42 %, соодветно, кај пациенти со ESRD.

Телесна тежина

Средната изложеност (AUC) на активниот метаболит на прасугрел е приближно 30 до 40 % повисока кај здрави испитаници и кај пациенти со телесна тежина < 60 kg во споредба со оние со тежина $\geq 60\ kg$. Прасугрел треба да се користи со претпазливост кај пациенти со телесна тежина < 60 kg поради потенцијалниот ризик од крвање кај оваа популација (видете го делот 4.4). Во една студија кај испитаници со стабилна атеросклероза, средната AUC на активниот метаболит кај испитаниците со телесна тежина < 60 kg кои земале 5 mg прасугрел била 38 % пониска отколку кај оние со телесна тежина $\geq 60\ kg$ кои земале 10 mg прасугрел, а антитромбоцитниот ефект од 5 mg бил сличен кај испитаниците кои примале 10 mg.

Етничка припадност

Во студиите на клиничка фармакологија, по приспособување на телесната тежина, AUC на активниот метаболит бил приближно 19 % повисок кај кинески, јапонски и кај корејски испитаници во споредба со оној кај белците, претежно поврзани со повисока изложеност кај азиски испитаници со телесна тежина < 60 kg. Нема разлика во изложеност меѓу кинески, јапонски и корејски субјекти. Изложеноста кај субјекти од африканско и од шпанско потекло е споредлива со таа кај белата раса. Не се препорачува приспособување на дозата само врз основа на етничката припадност.



Пол

Кај здрави испитаници и пациенти, фармакокинетиката на прасугрел е слична кај мажите и кај жените.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел не биле евалуирани кај педијатриска популација (видете го делот 4.2).

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Неклиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал и репродуктивна токсичност. Ефектите во неклиничките испитувања биле забележани само при изложеност којашто се смета за многу поголема од максималната изложеност на луѓето што укажува на мала важност за клиничката употреба.

Студиите за токсикологија за ембриофеталниот развој кај стаорци и кај зајаци не покажале доказ за појава на малформации поради прасугрел. При многу висока доза (> 240 пати поголема од препорачаната дневна доза за одржување во луѓето на база на mg/m^2) што предизвикала ефекти врз телесната тежина на мајката и/или врз потрошувачката на храна, имало мало намалување на телесната тежина на потомството (во однос на контролната група). Во пренаталните и во постнаталните студии на стаорци, третманот на мајката немал влијание врз однесувањето или врз репродуктивниот развој на потомството во дози до експозиција на доза 240 пати поголема од препорачаната дневна доза на одржување за луѓето (врз основа на mg/m^2).

Не биле забележани тумори поврзани со прасугрел во 2-годишна студија на стаорци на коишто им бил даван прасугрел во опсег од 75 пати поголема доза од препорачаната терапевтска доза кај луѓето (врз основа на изложеноста на плазмата на активните и на големите циркулирачки човечки метаболити). Имало зголемена инциденца на тумори (хепатоцелуларни аденоми) кај глувци изложени 2 години на високи дози (> 75 пати повеќе од изложеноста на човекот), но ова се сметало за секундарно на ензимската индукција предизвикана од прасугрел. Асоцијацијата на тумори на црниот дроб и индуцираната ензимска индукција со лекови кај глодарите е добро документирана во литературата. Зголемувањето на туморите на црниот дроб со употреба на прасугрел кај глувците не се смета за релевантен ризик за човекот.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Таблетно јадро:

- кросповидон;
- лактоза, монохидрична;
- кроскармелоза натриум;
- микрокристална целулоза;
- сукроза стеарат.

Филм обвивка:

- хипромелоза;
- лактоза монохидрична;
- титан диоксид (E171);
- триацетин;
- црвен железо оксид (E172) (само за таблетите од 10 mg);
- жолт железо оксид (E172);
- талк.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

36 месеци

6.4 Специјални мерки за чување

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5 Изглед и содржина на амбалажата

Таблетите се спакувани во Al/Al блистер, секој содржи 10 таблети,
Кутијата содржи 30 таблети (3 блистера по 10 таблети) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Нема посебни барања.

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.



7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД СКОПЈЕ
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Декември 2019 г.



