

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Eliskardia – Елискардиа 5 mg филм-обложени таблети

~~Eliskardia – Елискардиа 10 mg филм-обложени таблети~~

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 5 mg или 10 mg прасугрел.

Експципиенс со познато дејство

Секоја филм-обложена таблета од 5 mg содржи 1,5 mg лактоза.

Секоја филм-обложена таблета од 5 mg содржи 0,28 mg натриум.

Секоја филм-обложена таблета од 10 mg содржи 3,0 mg лактоза.

Секоја филм-обложена таблета од 10 mg содржи 0,56 mg натриум.

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Филм-обложените таблети од 5 mg се бледо кафеникаво жолти, овални, биконвексни, филм-обложени таблети, со димензии од 8,5 mm x 4,5 mm.

Филм-обложените таблети од 10 mg се розови, овални, малку биконвексни, филм-обложени таблети, со димензии од 10,5 mm x 5,5 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Елискардиа, коадминистриран со ацетилсалицилна киселина (ASA), е индициран за превенција на атеротромботични настани кај возрасни пациенти со акутен коронарен синдром (т.е. нестабилна ангина, миокарден инфаркт без елевација на ST сегмент [UA/NSTEMI] или миокарден инфаркт со елевација на ST сегмент [STEMI]), кои подлежат на примарна или одложена перкутана коронарна интервенција (PCI).

За повеќе информации, ве молиме погледнете во точка 5.1.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни

Терапијата со лекот Елискардиа треба да се започне со единечна доза на оптоварување од 60 mg, а потоа да се продолжи со доза од 10 mg еднаш дневно. Кај пациенти со UA/NSTEMI (нестабилна ангина, миокарден инфаркт без елевација на ST сегмент), каде што коронарната ангиографија се изведува во рок од 48 часа по приемот, доза на оптоварување треба да се даде само за време на PCI (перкутана коронарна интервенција) (погледнете во точките 4.4, 4.8 и 5.1). Пациентите кои го земале лекот Елискардиа исто така треба да земаат и ASA (ацетилсалицилна киселина) секојдневно (75 mg до 325 mg).

Кај пациенти со акутен коронарен синдром (ACS) кои се третираат со PCI, предвременото



прекинување на било кој антиромбоцитен агенс, вклучувајќи го и лекот Елискардиа, може да доведе до зголемен ризик од појава на тромбоза, миокарден инфаркт или смрт поради постоечката болест на пациентот. Се препорачува третман во период до 12 месеци, освен доколку прекинувањето на лекот Елискардиа е клинички индицирано (погледнете во точките 4.4 и 5.1).

Пациенти на возраст од 75 години или постари

Употребата на Лекот Елискардиа кај пациентите на возраст ≥ 75 години генерално не се препорачува. Ако, по внимателна проценка на индивидуалната корист/ризик од страна на лекарот кој го препишува лекот (погледнете во точка 4.4), третманот се смета за неопходен кај возрасната група на пациенти ≥ 75 години, по давањето на дозата на оптеретување од 60 mg треба да се препише намалена доза на одржување од 5 mg. Пациентите на возраст ≥ 75 години имаат поголема склоност кон крварење и повисок степен на изложеност на активниот метаболит на прасугрел (погледнете во точките 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенти со телесна тежина помала од 60 kg

Лекот Елискардиа треба да се даде како единечна доза на оптеретување од 60 mg и потоа да се продолжи со доза од 5 mg еднаш дневно.

Дозата за одржување од 10 mg не се препорачува. Ова се должи на зголемување на изложеноста на активниот метаболит на прасугрел и зголемен ризик од појава на крварење кај пациенти со телесна тежина помала од 60 kg кога им се дава доза од 10 mg еднаш дневно во споредба со пациентите со телесна тежина ≥ 60 kg (погледнете во точките 4.4, 4.8 и 5.2).

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренално нарушување, вклучувајќи ги и пациентите со бубрежна болест во завршна фаза (погледнете во точка 5.2). Постои само ограничено терапевтско искуство кај пациенти со ренално нарушување (погледнете во точка 4.4).

Хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај лица со лесно до умерено хепатално нарушување (Child Pugh класа А и В) (погледнете во точка 5.2). Постои само ограничено терапевтско искуство кај пациенти со лесна и умерена хепатална дисфункција (погледнете во точка 4.4). Прасугрел е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално нарушување (Child Pugh класа С).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на прасугрел кај деца на возраст под 18 години не е утврдена. Достапни се ограничени податоци кај деца со српеста анемија (погледнете во точка 5.1).

Начин на употреба

За перорална употреба. Лекот Елискардиа може да се администрира со или без храна. Администрацијата на доза на оптеретување на прасугрел од 60 mg на гладно може да обезбеди најбрз почеток на дејството (погледнете во точка 5.2). Немојте да ја кршите или дробите таблетата.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

Активно патолошко крварење.

Историја на мозочен удар или транзитoren искемичен напад (TIA).

Тешко хепатално нарушување (Child Pugh класа С).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања



Ризик од крвање

Во клиничкото испитување од фаза 3 (TRITON) главните критериуми за исклучување од испитувањето вклучувале зголемен ризик од крвање; анемија; тромбоцитопенија; историја на патолошки интракранијални наоди. Пациентите со акутни коронарни синдроми подложени на PCI третирани со прасугрел и ASA покажале зголемен ризик од појава на големи и мали крвавења според системот за класификација TIMI. Поради тоа, употребата на прасугрел кај пациенти со зголемен ризик од крвање треба да се земе во предвид само кога придобивките во однос на спречувањето на исхемичните настани го надминуваат ризикот од сериозни крвавења. Оваа загриженост важи особено за пациентите:

- на возраст од 75 години или постари (погледнете 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 помала од 60 kg (погледнете во точките 4.2 и 4.8). Кај овие пациенти не се препорачува доза на одржување од 10 mg. Треба да се користи доза на одржување од 5 mg.
- при истовремена администрација на лекови кои можат да го зголемат ризикот од крвање, вклучувајќи перорални антикоагуланти, клопидогрел, нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и фибринолитички.

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

Употребата на лекот Елискардиа кај пациенти на возраст од 75 години и постари генерално не се препорачува и треба да се преземе со претпазливост, откако внимателна проценка на индивидуалните придобивки/ризичи од страна на лекарот што го препишува лекот ќе укаже дека придобивките во однос на спречување на исхемични настани го надминуваат ризикот од појава на сериозни крвавења. Во клиничките испитувања од фаза 3, овие пациенти биле изложени на поголем ризик од крвање, вклучувајќи и фатално крвање, во споредба со пациентите помлади од 75 години. Доколку се препише лекот, треба да се користи помала доза на одржување од 5 mg; Дозата на одржување од 10 mg не се препорачува (погледнете во точките 4.2 и 4.8).

Терапевтското искуство со прасугрел е ограничено кај пациентите со ренално нарушување (вклучувајќи ESRD) и кај пациенти со умерено хепатално нарушување. Кај овие пациенти може да постои зголемен ризик од крвање. Поради тоа, прасугрел треба да се користи со претпазливост кај овие пациенти.

На пациентите треба да им се каже дека може да им биде потребно подолго време од вообичаеното за да им прекине крвавењето кога земаат прасугрел (во комбинација со ASA) и дека треба да му го пријават секое невообичаено крвање (место или времетраење) на нивниот лекар.

Ризик од крвање поврзан со времето на администрација на ударната доза кај NSTEMI

Во клиничко испитување на пациентите со NSTEMI (студија ACCOAST), каде што пациентите требало да бидат подложени на коронарна ангиографија во рок од 2 до 48 часа по рандомизацијата, дозата на оптеретување на прасугрел дадена во просек 4 часа пред коронарната ангиографија го зголемила ризикот од големи и мали периперативни крвавења во споредба со доза на оптеретување на прасугрел дадена за време на PCI. Затоа, кај пациенти со UA/NSTEMI, каде што коронарната ангиографија се изведува во рок од 48 часа по приемот, дозата на оптеретување треба да се даде за време на PCI (погледнете во точките 4.2, 4.8 и 5.1).

Операција

Пациентите треба да се советуваат да ги информираат лекарите и стоматолозите дека земаат прасугрел пред да се закаже било каква операција и пред земање на било какви нови лекови. Ако на пациентот му претстои елективна хируршка интервенција, а антикоагулантниот ефект



не е посакуван, прасугрел треба да се прекине најмалку 7 дена пред операцијата. Зголемена фреквенција (3 пати) и сериозност на крварењето може да се појават кај пациенти подложени на CABG (коронарен артериски байпас графт) операција во рок од 7 дена по прекинувањето на прасугрел (погледнете во точка 4.8). Придобивките и ризиците од прасугрел треба внимателно да се земат во предвид кај пациенти кај кои коронарната анатомија не е дефинирана и итната CABG се смета за можност.

Хиперсензитивност, вклучувајќи ангиоедем

Биле пријавени хиперсензитивни реакции, вклучувајќи и ангиоедем кај пациенти кои примале прасугрел, вклучително и кај пациенти со историја на хиперсензитивност на клопидогрел. Се препорачува следење на знаците на хиперсензитивност кај пациенти со позната алергија на тиенопиридини (погледнете во точка 4.8).

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР)

ТТР била пријавена при употреба на прасугрел. ТТР е сериозна состојба и бара итен третман.

Морфиум и други опиоиди

Кај пациенти кои истовремено се на терапија со прасугрел и морфиум, забележана е намалена ефикасност на прасугрел (погледнете во точка 4.5).

Посебни информации за некои од помошните супстанции на лекот

Лекот Елискардиа содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, целосен дефицит на лактаза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Лекот Елискардиа содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на доза, односно во суштина е "без натриум".

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Варфарин: Истовремената администрација на прасугрел со кумарински деривати, освен со варфарин, не е проучена. Поради потенцијалот за зголемен ризик од појава на крварење, варфарин (или други кумарински деривати) и прасугрел треба да се администрираат со претпазливост (погледнете во точка 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ): Истовремена администрација со хронични НСАИЛ не е проучена. Поради потенцијалот за зголемен ризик од појава на крварење, хроничните НСАИЛ (вклучувајќи ги инхибиторите на COX-2) и лекот Елискардиа треба да се администрираат со претпазливост (погледнете во точка 4.4).

Лекот Елискардиа истовремено може да се администрира со лекови кои се метаболизираат од страна на ензимите на цитохром P450 (вклучувајќи ги и статините) или лекови кои се индуктори или инхибитори на цитохром P450 ензимите. Лекот Елискардиа, исто така, може истовремено да се администрира со ASA, хепарин, дигоксин и лекови кои ја зголемуваат гастричната pH вредност, вклучувајќи инхибитори на протонска пумпа и H2 блокатори. Иако не е проучен во специфични студии за интеракции, прасугрел бил ко-администриран во фаза 3 клинички испитувања со хепарин со ниска молекуларна тежина, бивалирудин и GP IIb/IIIa инхибитори (нема достапни информации во врска со користењето на инхибитор од типот GP IIb/IIIa), без да се пронајдат докази за клинички значајни несакани интеракции.

Ефекти на други лекови на лекот Елискардиа

Ацетилсалицилна киселина: Лекот Елискардиа треба да се администрира истовремено со ацетилсалицилна киселина (ASA). Иако е можна фармакодинамска интеракција со ASA која води кон зголемен ризик од крварење, демонстрацијата на ефикасноста и безбедноста на прасугрел доаѓа од пациенти кои истовремено се третираат со ASA.

Хепарин: Една интравенска болус доза на нефракциониран хепарин (100 U/kg) не ја изменило значително инхибицијата на тромбоцитите со посредство на прасугрел. Исто така, прасугрел не го променил дејството на хепаринот при мерењата на коагулацијата. Затоа, двата лека може да се администрираат истовремено. Можно е да дојде до зголемен ризик од крварење кога лекот Елискардиа се дава истовремено со хепарин.

Статини: Аторвастатин (80 mg дневно) не ја изменил фармакокинетиката на прасугрел и неговата инхибиција на агрегацијата на тромбоцитите. Затоа, статините кои се супстрати на CYP3A не се очекува да имаат дејство врз фармакокинетиката на прасугрел или неговата инхибиција на агрегацијата на тромбоцитите.

Лекови кои ја зголемуваат гастричната pH вредност: Дневната коадминистрација на ранитидин (блокатор на H₂) или лансопразол (инхибитор на протонска пумпа) не ги променила AUC и T_{max} на активниот метаболит на прасугрел, но го намалила C_{max} за 14% и 29% соодветно. Во клиничките испитувања од фаза 3, прасугрел бил администриран без оглед на коадминистрацијата на инхибитор на протонска пумпа или H₂ блокатор. Администрација на доза од 60 mg прасугрел без истовремена употреба на инхибитори на протонска пумпа може да обезбеди најбрз почеток на дејството.

Инхибитори на CYP3A: Кетоконазол (400 mg на ден), кој е селективен и потентен инхибитор на CYP3A4 и CYP3A5, не влијаел на инхибицијата на тромбоцитите со посредство на прасугрел или на AUC и T_{max} на активниот метаболит на прасугрел, но го намалил C_{max} од 34% до 46%. Затоа, за CYP3A инхибиторите како што се азолните антифунгални лекови, инхибитори на HIV протеаза, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтиазем, индинавир, ципрофлоксацин и сок од грејпфрут, се смета дека немаат значително влијание врз фармакокинетиката на активниот метаболит.

Индуктори на цитохроми P450: Рифампицин (600 mg на ден), моќен индуктор на CYP3A и CYP2B6 и индуктор на CYP2C9, CYP2C19 и CYP2C8, не ја изменил значително фармакокинетиката на прасугрел. Затоа, за познатите CYP3A индуктори како што се рифампицин, карбамазепин и други индуктори на цитохромите P450 се смета дека немаат значително влијание врз фармакокинетиката на активниот метаболит.

Морфиум и други опиоиди: Закасната и намалена експозиција на перорални инхибитори на P2Y₁₂, вклучително прасугрел и неговите активни метаболити, е забележана кај пациенти со акутен коронарен синдром кој е третиран со морфиум. Оваа интеракција може да биде поврзана со намален гастринтестинален мотилитет и да се однесува исто така и на другите опиоиди. Клиничката релевантност е непозната, но податоците индицираат потенцијал за намалување на активноста на прасугрел кај пациенти кај кои се ко-администрира прасугрел и морфиум. Кај пациенти со акутен коронарен синдром, кај кои морфиумот не може да се прекине и кај кои брзата инхибиција на P2Y₁₂ се смета за круцијална, може да се смета на парентералната употреба на P2Y₁₂ инхибитори.

Ефекти на лекот Елискардиа на други лекови

Дигоксин: Прасугрел нема клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на дигоксин.

Лекови метаболизирани од страна на CYP2C9: Прасугрел не го инхибира CYP2C9, бидејќи не влијае на фармакокинетиката на S-варфарин. Поради потенцијалот за зголемен ризик од крварење, варфаринот и прасугрелот треба да се администрираат со претпазливост (погледнете во точка 4.4).

Лекови метаболизирани од страна на CYP2B6: Прасугрел е слаб инхибитор на CYP2B6. Кај здрави испитаници, прасугрел ја намалил изложеноста на хидроксибупропион, метаболит на бупропион посредуван од страна на CYP2B6, за 23%. Овој ефект веројатно ќе биде клинички загрижувачки само кога прасугрел се коадминистрира со лекови за кои CYP2B6 е единствениот метаболитен пат и имаат тесен терапевтски прозорец (на пр. циклофосфамид, ефавиренц).



4.6 Плодност, бременост и лактација

Не се спроведени клинички студии кај бремени жени или доилки.

Бременост

Студиите кај животни не укажуваат на директни штетни ефекти во однос на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (погледнете во точка 5.3). Поради тоа што студиите за репродукција кај животни не секогаш можат да го предвидат човековиот одговор, прасугрел треба да се користи за врсмс на брмсноста само ако потенцијалната корист за мајката го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.

Доење

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

Плодност

Прасугрел немал ефект врз плодноста кај мажјаци и женки стаорци при перорални дози со експозиција која била 240 пати повисока од препорачаната дневна доза на одржување кај луѓето (мерено врз основа на mg/m^2).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

За прасугрел се смета дека нема никакво или има само незначително влијание врз способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Безбедноста кај пациенти со акутен коронарен синдром подложени на PCI била евалуирана во една контролирана студија со клопидогрел (TRITON) во која 6741 пациенти биле третирани со прасугрел (доза на оптеретување од 60 mg и доза на одржување од 10 mg еднаш дневно) во просечно времетраење од 14,5 месеци (5802 пациенти биле третирани повеќе од 6 месеци, 4136 пациенти биле третирани повеќе од 1 година). Стапката на прекин на изучуваниот лек поради несакани дејства била 7,2% за прасугрел и 6,3% за клопидогрел. Од нив, крварењето било најчестото несакано дејство на двата лека што довело до прекин на изучуваните лекови (2,5% за прасугрел и 1,4% за клопидогрел).

Крварење

Крварење поврзано со не-коронарен артериски байпас графт (CABG)

Во TRITON, фреквенцијата на пациенти кај кои се појавило крварење поврзано со не-CABG е прикажана во Табела 1. Инциденцата на TIMI-големо крварење поврзано со не-CABG, вклучително и опасно по живот и фатално крварење, како и TIMI-малолетно крварење, била статистички значајно повисока кај субјектите третирани со прасугрел во споредба со клопидогрел кај UA/NSTEMI и сите популации со ACS. Нема значителни разлики кај популацијата STEMI. Најчестото место на спонтано крварење било гастроинтестиналниот тракт (стапка од 1,7% за прасугрел и 1,3% за клопидогрел); најчестото место на провоцирано крварење било местото на артериска пункцира (стапка од 1,3% за прасугрел и 1,2% за клопидогрел).

Табела 1: Инциденца на крварење поврзано со Не-CABG)^a (% Пациенти)

Настан	Сите ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Прасугре л ^b + ASA	Клопидогре л ^b + ASA	Прасугре л ^b + ASA	Клопидогр ел ^b + ASA	Прасугре л ^b + ASA	Клопидогре л ^b + ASA

	(N = 6741)	(N = 6716)	(N = 5001)	(N = 4980)	(N = 1740)	(N = 1736)
TIMI големо крварење ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Опасно по живот ^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
Симптоматски ИСН ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Биле потребни инотропи	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Била потребна хируршка интервенција	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Била потребна трансфузија (≥ 4 единици)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI мало крварење ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

^a Централно изучувани настани дефинирани за студиската група од страна на критериумите на Тромболиза при инфаркт на миокардот (TIMI).

^b Останатите стандардни терапии биле користени на соодветен начин.

^c Секое интракранијално крварење или било кое клинички забележливо крварење поврзано со пад на хемоглобин од ≥ 5 g/dL.

^d Крварењето опасно по живот е подмножество на TIMI големото крварење и ги вклучува типовите кои се наведени подолу. Пациентите може да се вброени во повеќе од еден ред.

^e ИСН = интракранијална хеморагија.

^f Клиничко забележливо крварење поврзано со пад на хемоглобинот од ≥ 3 g/dL, но < 5 g/dL.

Пациенти на возраст ≥ 75 години

Стапки на TIMI големи или мали крварења поврзани со He-CABG:

Возраст	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
≥ 75 години (N = 1785) *	9,0% (1,0% фатално)	6,9% (0,1% фатално)
< 75 години (N = 11672) *	3,8% (0,2% фатално)	2,9% (0,1% фатално)
< 75 години (N = 7180) **	2,0% (0,1% фатално) ^a	1,3% (0,1% фатално)
	Прасугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
≥ 75 години (N = 2060) **	2,6% (0,3% фатално)	3,0% (0,5% фатално)

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

** TRILOGY-ACS студија кај пациенти кои не биле подложени на PCI (погледнете во точка 5.1):

^a 10 mg прасугрел; 5 mg прасугрел ако се со телесна тежина < 60 kg

Пациенти со телесна тежина < 60 kg

Стапки на TIMI големи или мали крварења поврзани со He-CABG:

Телесна тежина	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
< 60 kg (N = 664) *	10,1% (0% фатално)	6,5% (0,3% фатално)
≥ 60 kg (N = 12672) *	4,2% (0,3% фатално)	3,3% (0,1% фатално)
≥ 60 kg (N = 7845) **	2,2% (0,2% фатално) ^a	1,6% (0,2% фатално)
	Прасугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg



< 60 kg (N = 1391) **	1,4% (0,1% фатално)	2,2% (0,3% фатално)
-----------------------	---------------------	---------------------

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

** TRILOGY-ACS студија кај пациенти кои не биле подложени на PCI (погледнете во точка 5.1):

^a 10 mg прасугрел; 5 mg прасугрел ако се на возраст ≥ 75 години

Пациенти со телесна тежина ≥ 60 kg и на возраст < 75 години

Кај пациентите со телесна тежина ≥ 60 kg и на возраст < 75 години стапките на TIMI големи или мали крвавења поврзани со не-CABG биле 3,6% за прасугрел и 2,8% за клопидогрел; Стапките на фатално крварење биле 0,2% за прасугрел и 0,1% за клопидогрел.

Крварење поврзано со CABG

Во клиничките испитувања од фаза 3, 437 пациенти биле подложени на CABG за време на студијата. Од овие пациенти, стапката на TIMI големо или мало крварење, поврзана со CABG, била 14,1% кај групата третирана со прасугрел и 4,5% кај групата третирана со клопидогрел. Повисокиот ризик од појава на крварење кај субјектите третирани со прасугрел опстојувал до 7 дена од последната доза на изучуваниот лек. Кај пациентите кои го примиле нивниот тиенопирин во рок од 3 дена пред CABG, фреквенцијата на TIMI големи или мали крвавења била 26,7% (12 од 45 пациенти) кај групата третирана со прасугрел, во споредба со 5,0% (3 од 60 пациенти) кај групата третирана со клопидогрел. За пациентите кои ја добиле последната доза на тиенопиринот во период од 4 до 7 дена пред CABG, фреквенциите се намалиле на 11,3% (9 од 80 пациенти) кај групата третирана со прасугрел и 3,4% (3 од 89 пациенти) кај групата третирана со клопидогрел. Во периодот после 7 дена по прекинот на лекот, забележаните стапки на крварење поврзано со CABG биле слични помеѓу тераписките групи (погледнете во точка 4.4).

Ризик од крварење поврзан со времето на администрација на дозата на оптеретување кај NSTEMI

Во клиничко испитување кај пациентите со NSTEMI (студија ACCOAST), каде што пациентите требало да бидат подложени на коронарна ангиографија во рок од 2 до 48 часа по рандомизацијата, кај пациентите на кои им била дадена доза на оптеретување од 30 mg во просек 4 часа пред коронарната ангиографија, проследена со доза на оптеретување од 30 mg за време на PCI, ималозголемен ризик од не-CABG пери-процедурални крвавења и немало дополнителна корист во споредба со пациентите кои примале доза на оптеретување од 60 mg за време на PCI (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Стапките на TIMI крвавења поврзани со не-CABG во текот на 7 дена кај пациентите биле следни:

Несакано дејство	Прасугрел Пред коронарна ангиографија ^a (N = 2037) %	Прасугрел За време на PCI ^a (N = 1996) %
TIMI Големо крварење ^b	1,3	0,5
Опасно по живот ^c	0,8	0,2
Фатално	0,1	0,0
Симптоматска ICH ^d	0,0	0,0
Биле потребни инотропи	0,3	0,2
Била потребна хируршка интервенција	0,4	0,1
Била потребна трансфузија (≥ 4 единици)	0,3	0,1
TIMI Мало крварење ^e	1,7	0,6

^a Останатите стандардни терапии биле користени на соодветен начин. Протоколот на клиничката студија обезбедува сите пациенти да примаат аспирин и дневна доза на одржување на прасугрел.

^b Секое интракранијално крварење или било кое клинички забележливо крварење поврзано со пад на хемоглобин од ≥ 5 g/dL.

^c Крварењето опасно по живот е подмножество на TIMI големото крварење и ги вклучува типовите кои се наведени подолу. Пациентите може да се вброени во повеќе од еден ред.

^d ICH = интракранијална хеморагија.

^e Клиничко забележливо крварење поврзано со пад на хемоглобинот од ≥ 3 g/dL, но < 5 g/dL.

Табеларен преглед на несакани дејства

Табела 2 ги сумира хеморагичните и нехеморагичните несакани дејства во студијата TRITON, или кои се спонтано пријавени, класифицирани според честотата на појавување и класата на системски органи. Честотите на појавување се дефинирани на следниот начин:

Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$); непознати (честотата не може да се пресмета од достапните податоци)

Табела 2 : Хеморагични и нехеморагични несакани дејства

<u>Класа на системски органи</u>	<u>Чести</u>	<u>Помалку чести</u>	<u>Ретки</u>	<u>Непознати</u>
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Анемија		Тромбоцитопенија	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) - погледнете во точка 4.4
Нарушувања на имунолошкиот систем		Хиперзсензитивност, вклучувајќи ангиоедем		
Нарушувања на очите		Хеморагија на очите		
Васкуларни нарушувања	Хематом			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Епистаксис	Хемоптизија		
Гастроинтестинални нарушувања	Гастроинтестинална хеморагија	Ретроперитонеална хеморагија Ректална хеморагија Хематохезија Гингивално крварење		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Исип Ехимоза			
Ренални и уринарни нарушувања	Хематурија			
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Хематом на место на увод на крвен сад Крварење на место на увод			

<u>Повреда, труење и процедурални компликации</u>	<u>Контузија</u>	<u>Пост-процедурална хеморагија</u>	<u>Поткожен хематом</u>	
---	------------------	-------------------------------------	-------------------------	--

Кај пациенти со или без историја на ТИА или мозочен удар, инциденцата на мозочен удар во клиничките испитувања од фаза 3 е следна (погледнете во точка 4.4):

Историја на ТИА или мозочен удар	Прасугрел	Клопидогрел
Да (N = 518)	6,5% (2,3% ICH *)	1,2% (0% ICH *)
Не (N = 13090)	0,9% (0,2% ICH *)	1,0% (0,3% ICH *)

* ICH = интракранијална хеморагија.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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 <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Предозирањето со прасугрел може да доведе до продолжено време на крварење и до последователни компликации од крварењето.

Третман

Нема достапни податоци за повлекување на фармаколошкото дејство на прасугрел; сепак, доколку е потребна брза корекција на продолженото време на крварење, може да се разгледа трансфузија на тромбоцити и/или други крвни супстанции.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

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

Механизам на дејство/Фармакодинамски дејства

Прасугрел е инхибитор на тромбоцитната активација и агрегација преку иреверзибилното врзување на неговиот активен метаболит за P2Y₁₂ класата на ADP (аденозин дифосфат) рецепторите на тромбоцитите. Поради тоа што тромбоцитите учествуваат во иницијацијата и/или еволуцијата на тромботичните компликации предизвикани од атеросклеротични болести, инхибицијата на функцијата на тромбоцитите може да резултира со намалување на стапката на кардиоваскуларни настани како што се смрт, миокарден инфаркт или мозочен удар.

По доза на оптеретување од 60 mg прасугрел, инхибиција на ADP -индуцираната тромбоцитна агрегација се појавува по 15 минути за 5 μ M ADP и по 30 минути за 20 μ M ADP. Максималната инхибиција на прасугрел на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегација е 83% за 5 μ M ADP и 79% за 20 μ M ADP, и во двата случаи со 89% од здравите испитаници и пациентите со стабилна атеросклероза кои постигнале најмалку 50% инхибиција на тромбоцитната агрегација во рок од 1 час. Инхибицијата на тромбоцитната агрегација посредувана од страна на прасугрел покажува ниска варијабилност помеѓу испитаниците (9%) и во однос на самиот испитаник (12%) со 5 μ M ADP и 20 μ M ADP. Средната инхибиција во стабилна состојба на агрегацијата на тромбоцитите била 74% и 69%, соодветно за 5 μ M ADP и 20 μ M ADP, и била постигната по 3 до 5 дена од

администрацијата на доза на одржување од 10 mg прасугрел, на која и предходела доза на оптеретување од 60 mg. Кај повеќе од 98% од испитаниците била забележана $\geq 20\%$ инхибиција на тромбоцитната агрегација при администрација на дозата на одржување.

Тромбоцитната агрегација постепено се враќа на почетните вредности после третманот за 7 до 9 дена по администрацијата на единечна доза на оптеретување на прасугрел од 60 mg и во рок од 5 дена по прекилот на администрацијата на дозата на одржување во стабилна состојба.

Податоци за префрлување од терапија со друг лек: По администрација на 75 mg клопидогрел еднаш дневно во текот на 10 дена, 40 здрави субјекти биле префрлени на доза на прасугрел од 10 mg еднаш дневно, со или без доза на оптеретување од 60 mg. Слична или повисока инхибиција на тромбоцитната агрегација била забележана кај прасугрел. Директно префрлување на дозата на оптеретување на прасугрел од 60 mg резултирало со најбрз почеток на повисока тромбоцитна инхибиција. По администрација на доза на оптеретување од 900 mg клопидогрел (со ASA), 56 субјекти со ACS биле третирани 14 дена или со прасугрел 10 mg еднаш дневно или со клопидогрел 150 mg еднаш дневно, а потоа биле префрлени или на клопидогрел 150 mg или на прасугрел 10 mg за дополнителни 14 дена. Повисока инхибиција на тромбоцитната агрегација била забележана кај пациентите префрлени на терапија со прасугрел 10 mg во споредба со оние третирани со клопидогрел 150 mg. Во студијата кај 276 пациенти со ACS третирани со PCI, префрлувањето од почетна доза на оптеретување од 600 mg клопидогрел или плацебо администриран по доаѓањето во болница пред коронарната ангиографија на 60 mg доза на оптеретување на прасугрел администрирана за време на перкутаната коронарна интервенција, резултирала со слична зголемена инхибиција на тромбоцитната агрегација во рамки на 72-часовното времетраење на студијата.

Клиничка ефикасност и безбедност

Акутен коронарен синдром (ACS)

TRITON студијата од фаза 3 го споредувала прасугрел со клопидогрел, и двата биле истовремено администрирани со ASA и друга стандардна терапија. TRITON е една мултицентрична меѓународна, рандомизирана, двојно слепа студија со паралелни групи спроведена кај 13.608 пациенти. Пациентите имале ACS со умерен до висок ризик UA, NSTEMI или STEMI и биле третирани со PCI.

Пациентите со UA/NSTEMI во рок од 72 часа од симптомите или со STEMI помеѓу 12 часа и 14 дена од симптомите, биле рандомизирани според познавање на коронарната анатомија. Пациентите со STEMI во рок од 12 часа од симптомите и планирани за примарна PCI може да бидат рандомизирани без познавање на коронарната анатомија. За сите пациенти, дозата може да се администрира во секое време помеѓу рандомизацијата и 1 час откако пациентот ја напуштил лабораторијата за катетеризација.

Пациентите кои биле рандомизирани да примаат прасугрел (доза на оптеретување од 60 mg проследена со 10 mg еднаш дневно) или клопидогрел (доза на оптеретување од 300 mg проследена со 75 mg еднаш дневно) биле третирани во просечно времетраење од 14,5 месеци (максимално следење од 15 месеци со минимално следење од 6 месеци). Пациентите, исто така примале ASA (75 mg до 325 mg еднаш дневно). Употребата на било кој тиенопиридин во рок од 5 дена пред регистрацијата бил критериум за исклучување. Другите терапии, како што се хепарин и GPIIb / IIIa инхибитори, биле администрирани по избор на лекарот. Приближно 40% од пациентите (во секоја од третираните групи) добиле GPIIb/IIIa инхибитори за поддршка на PCI (нема информации достапни за типот на GPIIb/IIIa инхибиторот кој бил користен). Приближно 98% од пациентите (во секоја од третираните групи) добиле антиромбини (хепарин, хепарин со ниска молекуларна тежина, бивалирудин или друго средство) директно за поддршка на PCI.

Примарен параметар следен во студијата било времето до прво појавување на кардиоваскуларна (CV) смрт, нефатален миокарден инфаркт (MI) или нефатален мозочен удар. Анализата на композитната крајна цел кај сите популации со ACS (комбинирани групи со UA/NSTEMI и

STEMI) била доследна на прикажување на статистичка супериорност на прасугрел наспроти клопидогрел во групата со UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Сите популации со ACS:

Прасугрел покажал супериорна ефикасност во споредба со клопидогрел во намалувањето на примарните композитни настани, како и на претходно наведените секундарни настани, вклучувајќи ја и тромбозата при стент (погледнете во Табела 3). Придобивката од прасугрел била очигледна во првите 3 дена и опстојувала до крајот на студијата. Супериорната ефикасност била придружена со зголемување на големите крварења (погледнете во точките 4.4 и 4.8). Популацијата на пациентите била 92% бслци, 26% жени и 39% на возраст ≥ 65 години. Придобивките поврзани со прасугрел не зависеле од употребата на други акутни и долгорочни кардиоваскуларни терапии, вклучувајќи хепарин/хепарин со ниска молекуларна тежина, бивалирудин, интравенозни GPIIb/IIIa инхибитори, лекови за намалување на липиди, бета блокатори и инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим. Ефикасноста на прасугрел не зависела од дозата на ASA (75 mg до 325 mg еднаш дневно). Употребата на перорални антикоагуланси, антитромбоцитни лекови кои не биле изучувани и хронични НСАИЛ не била дозволена во стидијата TRITON. Во сите популации со ACS, прасугрел бил поврзан со помала инциденца на KB смрт, нефатален МИ 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 типот на стент. Придобивката првенствено се должи на значително намалување на нефаталните миокардни инфаркти (погледнете во Табела 3). Субјектите со дијабетес имале значително намалување на примарните и сите секундарни композитни крајни цели.

Воочената корист на прасугрел кај пациенти на возраст ≥ 75 години била помала од забележаната кај пациенти кои се на возраст < 75 години. Пациенти на возраст ≥ 75 години биле изложени на зголемен ризик од крварење, вклучувајќи и фатално (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 4.8). Пациенти на возраст ≥ 75 години кај кои користа со прасугрел била поочигледна биле пациентите со дијабетес, STEMI, пациентите со поголем ризик од тромбоза при стент или повторувачки настани.

Кај пациентите со историја на ТИА или историја на исхемичен мозочен удар во период подолг од 3 месеци пред терапијата со прасугрел немало намалување на примарната композитна крајна цел.

Табела 3: Пациенти со настани во примарната анализа на TRITON

Настани	Прасугрел + ASA	Клопидогрел + ASA	Стапка на ризик (HR) (95% CI)	р-вредност
Сите ACS	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Примарни композитни настани Кардиоваскуларна (CV) смрт, нефатален МИ или нефатален мозочен удар	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	$< 0,001$
Примарни индивидуални настани				
СМ смрт	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Нефатален МИ	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 = 5044) %	(N = 5030) %		
Примарни композитни настани				

КВ смрт, нефатален МИ или нефатален мозочен удар	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
СКВ смрт	1,8	1,8	0,979 (0,732,1,309)	0,885
Нефатален МИ	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	(N = 1769)	(N = 1765)		
Примарни композитни настани	%	%		
КВ смрт, нефатален МИ или нефатален мозочен удар	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
Цв смрт	2,4	3,3	0,738 (0,497,1,094)	0,129
Нефатален МИ	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 сите популации со ACS, анализата на секоја од секундарните крајни цели покажа значителна корист ($p < 0.001$) за прасугрел наспроти клопидогрел. Тие вклучуваат дефинитивна или веројатна тромбоза при стент на крајот на студијата (0,9% наспроти 1,8%, HR 0,498, CI 0,364, 0,683); КВ смрт, нефатален МИ или итна реваскуларизација на целен крвен сад во рок од 30 дена (5,9% наспроти 7,4%, HR 0,784, CI 0,688,0,894); смрт поради сите причини, нефатален МИ или нефатален мозочен удар пред завршување на студијата (10,2% наспроти 12,1%, HR 0,831, CI 0,751, 0,919); КВ смрт, нефатален МИ, нефатален мозочен удар или повторна хоспитализација за кардијален исхемичен настан пред завршување на студијата (11,7% наспроти 13,8%, HR 0,838, CI 0,762, 0,921). Анализата на смртта поради сите причини не покажала значајна разлика помеѓу прасугрел и клопидогрел кај сите популации со ACS (2,76% наспроти 2,90%), кај популацијата со UA/NSTEMI (2,58% наспроти 2,41%), и кај популацијата со STEMI (3,28% наспроти 4,31%).

Прасугрел бил асоциран со 50% намалување на тромбозата при стент за време на периодот на следење од 15 месеци. Намалувањето на тромбозата при стент со прасугрел било забележано и порано и подоцна од 30 дена, како за стентовите од чист метал, така и за стентовите кои се обложени со лекови и се разградуваат.

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

Иако крварењето било зголемено со прасугрел, анализата на композитната крајна цел на смрт поради било која причина, нефатален миокарден инфаркт, нефатален мозочен удар и TIMI голема хеморагија поврзана со не-CABG го фаворизираат прасугрел во споредба со клопидогрел (Стапка на ризик, 0,87, 95% CI, 0,79-0,95; $p = 0,004$). Во TRITON, на секои 1000 пациенти третирани со прасугрел, имало 22 случаи помалку на пациенти со инфаркт на миокардот, додека кај TIMI големите хеморагии поврзани со не-CABG имало 5 случаи повеќе, во споредба со пациентите третирани со клопидогрел.

Резултатите од една фармакодинамска/фармакогеномска студија кај 220 азијски пациенти со ACS и PCI покажаа дека поголемо ниво на инхибиција на тромбоцитите се постигнува со прасугрел во споредба со клопидогрел и дека дозата на оптеретување од 60 mg доза на одржување од 10 mg е соодветен дозен режим кој треба да се користи кај азијските субјекти кои тежат најмалку 60 kg и се на возраст помала од 75 години (погледнете во точка 4.2).

Во 30-месечната студија (TRILOGY-ACS) кај 9326 пациенти со UA/NSTEMI медицински третирани со ACS без реваскуларизација (нелиценцирана индикација), прасугрел не ја намалил значително фреквенцијата на композитната крајна цел составена од KB смрт, МИ или мозочен удар во споредба со клопидогрел. Стапките на TIMI големо крварење (вклучувајќи опасно по живот, фатално и ICH) биле слични кај пациентите третирани со прасугрел и со клопидогрел. Пациентите на возраст од 75 години и постари или оние со телесна тежина под 60 kg (N = 3022) биле рандомизирани на доза од 5 mg прасугрел. Како и кај пациентите помлади од 75 години и со телесна тежина од 60 kg или повеќе третирани со доза од 10 mg прасугрел, немало разлика во KB исходи помеѓу дозите од 5 mg прасугрел и 75 mg клопидогрел. Стапките на големо крварење биле слични кај пациентите третирани со доза од 5 mg прасугрел и оние третирани со доза од 75 mg клопидогрел. Дозата на прасугрел од 5 mg обезбедила поголем антитромбоцитен ефект од дозата на клопидогрел од 75 mg. Прасугрел треба да се користи со претпазливост кај пациенти на возраст ≥ 75 години и кај пациенти со телесна тежина < 60 kg (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 4.8).

Во 30-дневната студија (ACCOAST) кај 4033 пациенти со NSTEMI со покачен тропонин кои биле закажани за коронарна ангиографија проследена со PCI во рок од 2 до 48 часа по рандомизацијата, кај субјектите кои примале доза на оптеретување на прасугрел од 30 mg во просек 4 часа пред коронарната ангиографија проследена со доза на оптеретување од 30 mg за време на PCI (n = 2037) бил забележан зголемен ризик од не-CABG пери-процедурално крварење и немало дополнителна корист во споредба со пациентите кои примале доза на оптеретување од 60 mg за време на PCI (n = 1996). Поточно, прасугрел не ја намалил честотата на збирната крајна цел од кардиоваскуларна (KB) смрт, миокарден инфаркт (МИ), мозочен удар, итна реваскуларизација (UR) или користење на гликопротеин (GP) IIb/IIIa инхибитор во текот на 7 дена од рандомизација кај субјектите кои примале прасугрел пред коронарната ангиографија, во споредба со пациентите кои ја примале целосната доза на прасугрел во моментот на PCI, и стапката на безбедносниот профил во однос на сите TIMI големи крварења (CABG и не-CABG настани) во рок од 7 дена од рандомизацијата кај сите третирани субјекти била значително повисока кај субјектите кои примале прасугрел пред коронарната ангиографија наспроти пациентите кои ја примиле целосната доза на оптеретување на прасугрел за време на PCI. Затоа, кај пациентите со UA/NSTEMI, кај кои што коронарната ангиографија се изведува во рок од 48 часа по приемот, дозата на оптеретување треба да се даде за време на PCI. (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 4.8)

Педијатриска популација

Студијата TADO ја тестираше 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 студија од фаза III. Во студијата не се појавила ниту една од примарните или секундарните крајни цели. Свкупно, не биле пронајдени нови наоди во однос на безбедноста на прасугрел користен како монотерапија кај оваа популација на пациенти.

5.2 Фармакокинетика

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 помеѓу испитаниците (27%) и во однос на самиот испитаник (19%). Фармакокинетиката на прасугрел е слична кај здрави испитаници, пациенти со стабилна атеросклероза и пациенти подложени на перкутана коронарна интервенција.

Апсорпција

Апсорпцијата и метаболизмот на прасугрел се брзи, со максимална плазматска концентрација (C_{max}) на активниот метаболит која се постигнуваза приближно 30 минути. Изложеноста на активниот метаболит (AUC) се зголемува пропорционално во рамки на терапевтскиот дозен опсег. Во една студија кај здрави волонтери, AUC на активниот метаболит не била под влијание на масен, високо калоричен оброк, но C_{max} било намалено за 49%, додека времето за да се достигне C_{max} (T_{max}) било зголемено од 0,5 до 1,5 часа. Во студијата TRITON прасугрел бил



администриран без оглед на храната. Поради тоа, прасугрел може да се администрира независно од храната; Сепак, администрацијата на доза на оптеретување на прасугрел на гладно може да обезбеди најбрз почеток на дејството (погледнете во точка 4.2).

Дистрибуција

Активниот метаболит се врзува за човечкиот серумски албумин за 98% (4% пуфериран раствор).

Биотрансформација

Прасугрел не може да се детектира во плазмата по перорална администрација. Тој брзо се хидролизира во цревата до тиолактон, кој потоа се конвертира во активниот метаболит преку еден чекор на метаболизмот на цитохром P450, првенствено со 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 субјекти, пациенти со стабилна атеросклероза и пациенти со ACS кои примале прасугрел, не бил забележан релевантен ефект на генетската варијација кај CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 или CYP2C19 на фармакокинетиката на прасугрел или неговата инхибиција на тромбоцитната агрегација.

Елиминација

Приближно 68% од дозата на прасугрел се излачува во урината и 27% во фецесот, во форма на 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 една студија кај здрави субјекти на возраст помеѓу 20 и 80 години, возраста немаше значително влијание врз фармакокинетиката на прасугрел или неговата инхибиција на тромбоцитната агрегација. Во едно големо клиничко испитување од фаза 3, средната проценета изложеност (AUC) на активниот метаболит била 19% повисока кај повозрасните пациенти (≥ 75 години) во споредба со лицата < 75 години. Прасугрел треба да се користи со претпазливост кај пациенти на возраст ≥ 75 години поради потенцијалниот ризик од крварење кај оваа популација (погледнете во точките 4.2 и 4.4). Во една студија кај испитаници со стабилна атеросклероза, средната вредност на AUC на активниот метаболит кај пациентите на возраст ≥ 75 години кои земале доза од 5 mg прасугрел била приближно половина од онаа кај пациентите на возраст < 65 години кои земале доза од 10 mg прасугрел, и антитромбоцитниот ефект на дозата од 5 mg бил намален, но не бил инфериорен во споредба со дозата од 10 mg.

Хепатално нарушување:

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно до умерено нарушена функција на црниот дроб (Child Pugh класа A и B). Фармакокинетиката на прасугрел и неговата инхибиција на тромбоцитната агрегација биле слични кај лица со лесно до умерено хепатално нарушување во споредба со здравите субјекти. Фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел кај пациенти со тешко хепатално нарушување не биле испитувани. Прасугрел не смее да се употребува кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3).

Ренално нарушување:

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренално нарушување, вклучувајќи ги и пациентите во терминална фаза на ренална болест (ESRD). Фармакокинетиката на прасугрел и неговата инхибиција на тромбоцитната агрегација се слични кај пациентите со умерено ренално нарушување ($\text{GFR } 30 < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$) и кај здравите субјекти. Инхибицијата на тромбоцитната агрегација посредувана од страна на прасугрел исто така била слична кај пациенти со ESRD за кои била потребна хемодијализа во споредба со здравите субјекти, иако кај пациентите со ESRD, C_{max} и AUC на активниот метаболит се намалиле за 51% и 42%, соодветно.

Телесна тежина:

Средната изложеност (AUC) на активниот метаболит на прасугрел е приближно 30 до 40% повисока кај здрави лица и кај пациенти со телесна тежина помала од 60 kg, во споредба со оние со телесна тежина од 60 kg или повеќе. Прасугрел треба да се користи со претпазливост кај пациенти со телесна тежина помала од 60 kg поради потенцијалниот ризик од појава на крварење кај оваа популација (погледнете во точка 4.4). Во една студија кај субјекти со стабилна атеросклероза, средната AUC на активниот метаболит кај пациентите со телесна тежина помала од 60 kg кои земале доза од 5 mg прасугрел била за 38% пониска, отколку кај пациентите со телесна тежина ≥ 60 kg кои земале доза од 10 mg прасугрел, а антиагрегатниот ефект на дозата од 5 mg бил сличен со оној на дозата од 10 mg.

Етничка припадност:

Во студиите на клиничка фармакологија, по прилагодување во однос на телесната тежина, AUC вредноста на активниот метаболит била за приближно 19% повисока кај кинески, јапонски и корејски испитаници во споредба со онаа кај белците, што било претежно поврзано со повисока изложеност кај азиските субјекти со телесна тежина < 60 kg. Не постои разлика во изложеноста помеѓу кинеските, јапонските и корејските испитаници. Изложеноста кај субјекти од африканско и латино (шпанско) потекло е споредлива со онаа кај белата раса. Не се препорачува прилагодување на дозата само врз основа на етничката припадност.

Пол:

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

Педијатриска популација:

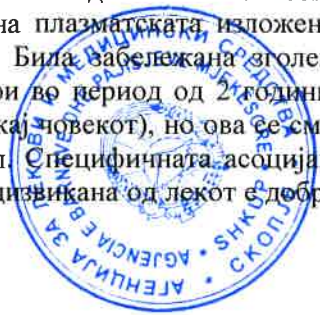
Фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел не се проучувани кај педијатриската популација (погледнете во точка 4.2).

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци не укажуваат на особена опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал или токсичност за репродукцијата. Ефектите во неклиничките испитувања биле забележани само при експозиции кои се сметаат за доволно поголеми од максималната изложеност кај човекот, што има само мало значење за клиничката употреба.

Токсиколошките студии на ембрио-феталниот развој кај стаорци и зајаци не укажале на доказ за малформации што се должат на прасугрел. При многу високи дози (> 240 пати повисоки од препорачаната дневна човечка доза на одржување мерено врз основа на mg/m^2), кои предизвикале ефекти врз телесната тежина на мајката и/или потрошувачката на храна, било забележано мало намалување на телесната тежина на подмладокот (во споредба со контролните групи). Во пренаталните и постнаталните студии на стаорци, третманот на мајката немал влијание врз однесувањето или репродуктивниот развој на потомството при дози и изложеност која е за 240 пати повисока од препорачаната дневна доза на одржување кај човекот (мерено врз основа на mg/m^2).

Не биле забележани тумори поврзани со лекот во 2-годишната студија кај стаорци при изложености на прасугрел кои биле во опсег и повеќе од 75 пати повисоки од препорачаната терапевтска изложеност кај луѓето (врз основа на плазматската изложеност на активните и главните циркулирачки метаболити кај луѓето). Била забележана зголемена инциденца на тумори (хепатоцелуларни аденоми) кај глупци кои во период од 2 години биле изложени на високи дози (> 75 пати повисоки од изложеноста кај човекот), но ова се сметало за резултат на ензимската индукција предизвикана од прасугрел. Специфичната асоцијација на црnodробни тумори кај глодарите и ензимската индукција предизвикана од лекот е добро документирана во



литературата. Зголемувањето на туморите на црниот дроб при администрацијата на прасугрел кај глувците не се смета за релевантен ризик за човекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експииенсп

Јадро на таблетата

Микрокристална целулоза
Макрогол 4000
Полоксамер 188
Фумарна киселина - за регулирање на рН вредноста
Кроскармелоза натриум
Хидрофобна колоидна силика
Манитол
Магнезиум стеарат

Филм-обвивка на таблетата

Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Титаниум диоксид (E171)
Триацетин
Жолт железо оксид (E172) - само за филм-обложениите таблети од 5 mg
Црвен железо оксид (E172) - само за филм-обложениите таблети од 10 mg

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

Елискардиа 5 mg филм-обложени таблети
18 месеци.

Елискардиа 10 mg филм-обложени таблети
24 месеци.

6.4 Начин на чување

Елискардиа 5 mg филм-обложени таблети
Да се чува на температура до 30°C.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

Елискардиа 10 mg филм-обложени таблети
Да се чува на температура до 25°C.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

Блистер (OPA/Alu/PE + DES/Alu/PE): 28 или 30 филм-обложени таблети, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.



Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со законската регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

~~КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев 1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија~~

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

28 x 5 mg: 11-8818/1

30 x 5 mg: 11-8819/1

28 x 10 mg: 11-8820/1

30 x 10 mg: 11-8821/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

16.09.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2023

