

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Прасугрел Плива 10 mg филм-обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм обложена таблета содржи 10 mg прасугрел (во форма на бромид).
Помошна состојка со познато дејство: една филм обложена таблета содржи 5,5 mg сахарозастеарат, која содржи 0,22 mg сахароза.

За целосниот список на помошни состојки видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Прасугрел Плива 10 mg филм обложени таблети: беж, овални филм обложени таблети, со втисната ознака „P10“ на една страна на таблетата со разделна линија на другата страна. Просечни димензии на таблетите се 11 x 6 mm. Таблетата може да се раздели на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Прасугрел Плива во комбинација со ацетилсалицилна киселина (ASK) е индициран за спречување артериотромботски настани кај возрасни пациенти со акутен коронарен синдром (т.е. нестабилна ангина, инфаркт на миокард без елевација на ST-сегмент (англ. unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction, UA/NSTEMI) или миокарден инфаркт со елевација на ST-сегмент (анг. ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)) кои се подложени на примарна или одложена перкутана коронарна интервенција (анг. percutaneous coronary intervention, PCI).

За дополнителни информации видете го делот 5.1.

4.2. Дозирање и начин на примена

Дозирање

Возрасни

Лекувањето со лекот Прасугрел Плива треба да започне со еднократна ударна доза од 60 mg, а потоа да продолжи со 10 mg еднаш на ден. Кај пациенти со UA/NSTEMI, кај кои се спроведува коронарна ангиографија во рок од 48 часа по прием во болница, ударната доза смее да се дава само за време на перкутана коронарна интервенција (видете ги деловите 4.4, 4.8 и 5.1). Пациентите кои земаат Прасугрел Плива мора секојдневно да земаат и ацетилсалицилна киселина (во доза од 75 mg до 325 mg).

Кај пациенти со акутен коронарен синдром (анг. acute coronary syndrome, ACS) подложени на PCI, предвремен прекин на примена на било кој антитромбоцитен лек, вклучувајќи Прасугрел Плива, може да го зголеми ризикот од тромбоза, инфаркт на миокардот или смрт како компликација на основната болест на пациентот. Се препорачува лекување во траење до 12 месеци, освен ако прекилот на лекот Прасугрел Плива е клинички индициран (видете ги деловите 4.4 и 5.1).



Пациенти на возраст од ≥ 75 години

Генерално, не се препорачува употреба на лекот Прасугрел Плива кај пациенти на возраст од ≥ 75 години. Ако по внимателна процена на придобивка и ризик кај секој поединечен пациент лекарот кој го пропишува лекот (видете дел 4.4) сепак оцени дека употребата на овој лек е неопходна кај пациенти од возрасна група од ≥ 75 години, тогаш по ударна доза од 60 mg мора да се пропише пониска доза на одржување од 5 mg. Пациенти на возраст од ≥ 75 години се посклони на крвање и изложени се на поголема концентрација на активен метаболит на прасугрел (видете ги деловите 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенти со телесна тежина од < 60 kg

Треба да се даде еднократна ударна доза од лекот Прасугрел Плива од 60 mg, а потоа да се продолжи со лекување со доза од 5 mg еднаш на ден. Не се препорачува доза на одржување од 10 mg. Причината за тоа е зголеменото изложување на активен метаболит на прасугрел и зголемениот ризик од крвање по примена на доза од 10 mg на ден кај пациенти со телесна тежина < 60 kg во споредба со пациенти со телесна тежина од ≥ 60 kg (видете ги деловите 4.4, 4.8 и 5.2).

Оштетување на бубрезите

Не е потребно да се прилагодува дозата кај пациенти со оштетување на бубрезите, вклучувајќи ги и пациентите во терминална фаза на бубрежна болест (видете го делот 5.2). Терапевтското искуство кај пациенти со оштетување на бубрезите е ограничено (видете го делот 4.4).

Оштетување на црниот дроб

Не е потребно да се прилагодува дозата кај лица со благо до умерено оштетување на црниот дроб (Child-Pugh-ов стадиум A и B) (видете дел 5.2). Терапевтското искуство кај пациенти со благо до умерено оштетување на црниот дроб е ограничено (видете дел 4.4). Прасугрел Плива е контраиндициран кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб (Child-Pugh-ов стадиум C).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на лекот Прасугрел Плива кај деца помлади од 18 години не се утврдени. Достапни се ограничени податоци за примена кај деца со анемија на српести клетки (видете дел 5.1).

Начин на употреба

За перорална употреба. Прасугрел Плива може да се зема со или без храна. Употребата на ударна доза од 60 mg прасугрел на гладно може да овозможи најбрз почеток на дејството (видете дел 5.2).

Прасугрел Плива 10 mg филм-обложените таблети може да се разделат на еднакви дози само со едно прекршување. Таблетите не смеат да се дробат.

4.3. Контраиндикации

- Пречувствителност на активна супстанција или на некоја од помошните состојки наведени во дел 6.1.
- Активно патолошко крвање.
- Мозочен удар или транзиторен исхемиски напад (ТИА) во анамнеза.



- Тешко оштетување на црниот дроб (Child-Pugh-ов стадиум C).

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Ризик од крвање

Во клиничко испитување фаза III (TRITON) главни критериуми за исклучување биле, помеѓу другото, зголемен ризик од крвање, анемија, тромбоцитопенија и интракранијални патолошки наоди во анамнеза. Пациенти со акутен коронарен синдром подложени на PCI кои биле лекувани со прасугрел и ASK имале зголемен ризик од значајни и незначајни крвавења според TIMI класификација. Затоа, употребата на прасугрел кај пациенти со зголемен ризик од крвање може да се земе предвид само ако се процени дека придобивката во смисла на превенција на исхемиски настани го надвладува ризикот од сериозни крвавења. Тоа особено се однесува на пациенти:

- на возраст од ≥ 75 години (видете во продолжение)
- кои се склони на крвање (на пр., заради неодамнешна траума, неодамнешен хируршки зафат, неодамнешно или повторено гастроинтестинално крвање или активен пептичен улкус)
- со телесна тежина од < 60 kg (видете ги деловите 4.2 и 4.8). Кај тие пациенти не се препорачува доза на одржување од 10 mg. Мора да се употребува доза на одржувања од 5 mg
- кои истовремено примаат лекови кои можат да го зголемат ризикот од крвање, вклучувајќи и перорални антикоагуланси, клопидогрел, нестероидни антивоспалителни лекови (NSAID) и фибринолитички.

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

Употребата на прасугрел кај пациенти на возраст од ≥ 75 генерално не се препорачува и смее да се спроведува претпазливо откако лекарот кој го препишува лекот внимателно ја проценил придобивката и ризикот кај поединечни пациенти и заклучил дека придобивката во смисла на превенција од исхемиски настани го надвладува ризикот од сериозни крвавења. Во фаза III од клиничкото испитување овие пациенти биле изложени на поголем ризик од крвање, вклучувајќи и крвање со смртен исход, во споредба со пациенти помлади од 75 години. Ако лекот се пропишува, мора да се применува 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 оштетување на бубрезите (вклучувајќи ги и оние во терминална фаза на бубрежна болест), како и кај пациенти со умерено оштетување на црниот дроб. Овие пациенти можат да имаат зголемен ризик од крвање. Затоа, кај тие пациенти прасугрел треба да се применува со внимание.

На пациентите треба да им се посочи дека додека земаат прасугрел (во комбинација со ASK) може да биде потребно подолго време од вообичаено за да се сопре крвавењето и дека мора да го пријават секое невообичаено крвање (место или траење на крвање) кај својот лекар.

Ризик од крвање поврзан со време на примена на ударна доза кај NSTEMI

Во клинички испитувања кај пациенти со NSTEMI (испитување ACCOAST), во кои пациентите биле подложени на коронарна ангиографија во рок од 2 до 48



часа по рандомизација, ударната доза на прасугрел, употребена просечно 4 часа пред коронарната ангиографија, го зголемила ризикот од значајно и незначајно крвање во текот на постапката во споредба со употреба на ударна доза на прасугрел во време на перкутана коронарна интервенција. Затоа кај пациенти со UA/NSTEMI, кај кои коронарната ангиографија се спроведува во рок од 48 часа по приемот во болница, ударната доза мора да се даде за време на перкутаната коронарна интервенција (видете ги деловите 4.2, 4.8 и 5.1).

Хируршки зафат

Пациентите треба да се предупредат да го известат лекарот или стоматологот дека земаат прасугрел пред да биде планиран каков било хируршки зафат и пред почетокот на земање на кој било нов лек. Ако кај пациентот се планира елективен оперативен зафат при кој не е пожелен антитромбоцитен ефект, примената на прасугрел мора да се прекине најмалку 7 дена пред операцијата. Кај пациенти кои се подложени на операција за вградување на премостувач на коронарни артерии (анг. coronary artery bypass graft, CABG) може да се зголеми зачестеноста (тројно) и тежината на крвање во рок од 7 дена од прекинет на примена на прасугрел (видете дел 4.8). Потребно е внимателно да се процени придобивката и ризикот од лекување со прасугрел кај пациенти кај кои не е позната анатомијата на коронарните крвни садови, а кај кои постои можност за итен CABG.

Пречувствителност вклучувајќи и ангиоедем

Реакции на пречувствителност, вклучувајќи и ангиоедем, се пријавени кај пациенти кои примале прасугрел, вклучувајќи и пациенти кои порано имале реакција на пречувствителност на клопидогрел. Се препорачува надзор на пациенти со позната алергија на тиенопиридины за да се воочат знаците на пречувствителност (видете дел 4.8).

Тромботична тромбоцитпенична пурпура (TTP)

При примена на прасугрел пријавен е TTP. TTP е сериозна болест која бара итно лекување.

Морфиум и други опијати

Кај пациенти кои истовремено примале прасугрел и морфиум била забележано намалена ефикасност на прасугрел (видете дел 4.5).

Сахарозастеарат

Пациентите со ретки наследни нарушувања на неподнесување на фруктоза, малапсорпција на гликоза и галактоза или недостиг на сукраза-изомалтаза не смеат да го земаат овој лек.

4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Варфарин: Не е испитувана истовремена употреба на прасугрел со деривати на кумарин, со исклучок на варфарин. Заради можниот зголемен ризик од крвање, истовремената употреба на варфарин (или други деривати на кумарин) и прасугрел мора да се врши внимателно (видете дел 4.4).

Нестероидни антивоспалителни лекови (NSAID): Не е испитувана истовремената употреба при хронично лекување со NSAID. Заради можно



зголемување на ризикот од крвање, прасугрел треба внимателно да се употребува кај пациенти кои се на хронична терапија со NSAID (вклучувајќи COX-2 инхибитори) (видете дел 4.4).

Прасугрел може да се употребува истовремено со лекови кои се метаболизираат со помош на ензимот цитохром P450 (вклучувајќи статини) како и со лекови кои се индуктори или инхибитори на ензимот цитохром P450. Прасугрел исто така може да се употребува истовремено со ASK, хепарин, дигоксин и лекови кои ја зголемуваат желудочната pH вредност, вклучувајќи и инхибитори на протонска пумпа и блокатори на H_2 -рецептори. Иако не се спроведени специфични испитувања на интеракција, прасугрел во фаза III од клиничкото испитување се применувал со хепарин со мала молекуларна маса, бивалирудин и инхибитори на GPIIb/IIIa (нема податоци за видот на GPIIb/IIIa инхибиторите) без знаци на клинички значајни штетни интеракции.

Ефекти на други лекови врз прасугрел

Ацетилсалицилна киселина: Прасугрел мора да се употребува заедно со ацетилсалицилна киселина (ASK). Иако е можна фармакодинамска интеракција со ASK која води до зголемен ризик од крвање, ефикасноста и безбедноста на Прасугрел била потврдена кај пациенти кои биле истовремено лекувани со ASK.

Хепарин: Една доза нефракциониран хепарин (100 U/kg) во форма на интравенозна болусна инјекција не предизвикала значајна промена во инхибицијата на агрегација на тромбоцити посредувана со Прасугрел. Исто така, прасугрел не предизвикал значајна промена на ефектот на хепарин врз параметрите на коагулација. Оттука, истовремена употреба на овие два лека е возможна. Можен е зголемен ризик од крвање кога Прасугрел се употребува истовремено со хепарин.

Статини: Аторвастатин (80 mg на ден) не ја променил фармакокинетиката на прасугрел ниту неговата инхибиција на агрегација на тромбоцити. Затоа не се предвидува дека статините, кои се супстрати на CYP3A, ќе влијаат врз фармакокинетиката на Прасугрел или врз инхибицијата на агрегација на тромбоцити.

Лекови кои ја зголемуваат желудочната pH вредност: Секојдневната истовремена примена на ранитидин (блокатор на H_2 -рецептори), односно ланзопразол (инхибитори на протонска пумпа), со Прасугрел не довела до промена на AUC и T_{max} на активниот метаболит на Прасугрел, но го снижила неговиот C_{max} за 14% односно 29%. Во фаза III од клиничкото испитување Прасугрел се употребувал без оглед на истовремената употреба на инхибитори на протонска пумпа или блокатори на H_2 -рецептор. Со употреба на ударна доза на Прасугрел од 60 mg без истовремена примена на инхибитори на протонска пумпа може да се постигне најбрз почеток на делување.

Инхибитори CYP3A: Кетоконазол (400 mg на ден), селективен и силен инхибитор на CYP3A4 и CYP3A5, не влијаел на агрегација на тромбоцити посредувана со Прасугрел ниту на AUC и T_{max} на активниот метаболит на Прасугрел, но го намалил неговиот C_{max} за 34% до 46%. Затоа, не се предвидува дека инхибиторите на CYP3A4 како азолни антимиотици, инхибитори на HIV



протеаза, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтиазем, индинавир, ципрофлоксацин или сок од грејпфрут ќе имаат значаен ефект врз фармакокинетиката на активниот метаболит.

Индуктори на цитохром P450: Рифампицин (600 mg на ден), силен индуктор на CYP3A и CYP2B6 како и индуктор на CYP2C9, CYP2C19 и CYP2C8, не предизвикал значајна промена врз фармакокинетиката на прасугрел. Затоа, не се предвидува дека познатите индуктори на CYP3A како рифампицин, карбамазепин како и други индуктори на цитохром P450 ќе имаат значаен ефект врз фармакокинетиката на активниот метаболит.

Морфиум и други опијати

Кај пациенти со акутен коронарен синдром кои се лекуваат со морфиум е забележана одложена и намалено изложување на перорални инхибитори на P2Y12, вклучувајќи го и Прасугрел и неговиот активен метаболит. Оваа интеракција би можела да биде поврзана со намалување на гастроинтестиналниот мотилитет и би можела да важи и за други опијати. Нејзиното клиничко значење не е познато, но податоците укажуваат на можна намалена ефикасност на Прасугрел кај пациенти кои истовремено примаат Прасугрел и морфиум. Кај пациенти со акутен коронарен синдром кај кои примената на морфиум не може да се прекине, а брзата инхибиција на P2Y12 се смета за пресудна, може да се размисли за употреба на инхибитори на P2Y12 за парентерална примена.

Ефекти на прасугрел врз други лекови

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

Лекови кои се метаболизираат преку CYP2C9: Прасугрел не го инхибирал CYP2C9 бидејќи не влијаел на фармакокинетиката на S-варфарин. Заради можниот зголемен ризик од крвање, истовремената примена на варфарин и Прасугрел мора да се спроведува внимателно (видете дел 4.4).

Лекови кои се метаболизираат преку CYP2B6: Прасугрел е слаб инхибитор на CYP2B6. Кај здрави испитаници Прасугрел го намалил изложувањето на хидроксипропион, метаболит на бупропион кој се метаболизира преку CYP2B6, за 23%. Тој ефект веројатно ќе има клиничка важност само кога Прасугрел се применува истовремено со лекови чиј единствен метаболитен пат е CYP2B6 и кои имаат тесен терапевтски прозорец (на пр. циклофосфамид, ефавиренз).

4.6. Плодност, бременост и доене

Не се спроведени клинички испитувања кај бремени жени и жени кои дојат.

Бременост

Испитувањата кај животни не укажуваат на директни штетни ефекти на бременоста, развој на ембрионот и фетусот, породот и постнаталниот развој (видете дел 5.3). Бидејќи од испитувањето на репродукција на животни не може секогаш да се предвиди одговорот кај луѓето, Прасугрел во текот на бременоста смее да се применува само ако можната придобивка за мајката го оправдува



возможен ризик за плодот.

Доење

Не е познато дали Прасугрел се излучува во мајчиното млеко кај луѓето. Испитувањата кај животни покажале дека Прасугрел се излучува во млекото. Примената на Прасугрел во текот на доењето не се препорачува.

Плодност

Прасугрел не влијае врз плодноста кај мажјаците и женките на стаорци кои примале перорални дози со до 240-пати поголемо изложување од препорачаната дневна доза на одржување кај луѓето (врз основа на mg/m^2).

4.7. Влијание на способноста за возење и ракување со машини

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

4.8. Несакани дејства

Преглед на безбедносен профил

Безбедноста на прасугрел била проценета кај пациенти со акутен коронарен синдром подложени на PCI во едно испитување контролирано со клопидогрел (TRITON), во кое 6741 пациенти биле лекувани со прасугрел (ударна доза од 60 mg и доза на одржување од 10 mg еднаш на ден). Средното време на траење изнесувало 14,5 месеци (5802 пациенти биле лекувани подолго од 6 месеци, а 4136 пациенти подолго од една година). Стапката на пациенти кај кои заради несакани дејства била прекината примената на испитуваниот лек била 7,2% при примена на прасугрел и 6,3% при примена на клопидогрел. Најчесто несакано дејство како резултат на прекин на двата лека било крвање (2,5% при примена на прасугрел и 1,4% при примена на клопидогрел).

Крвање

Крвавења поврзани со премостувач на коронарните артерии (CABG)

Зачестеноста на пациенти кај кои во испитувањето TRITON дошло до крвање неврзано за CABG е прикажана во Табела 1. Инциденцијата на значајни крвавења (според TIMI критериуми) неврзани за CABG, вклучуваат крвавења кои се опасни по живот и смртоносни крвавења, како и незначајни крвавења, (според TIMI критериуми) била статистички значајно повисока кај пациенти лекувани со прасугрел во однос на оние лекувани со клопидогрел кај популација на пациенти кои имале UA/NSTEMI како и кај популација на пациенти со All акутен коронарен синдром. Меѓутоа, кај популацијата на пациенти кои имале STEMI не е забележана значајна разлика. Најчесто место на спонтано крвање бил гастроинтестиналниот тракт (стапка од 1,7% при примена на прасугрел и стапка од 1,3% при примена на клопидогрел), а најчесто место на предизвикано крвање е местото на пункција на артеријата (стапка од 1,3% при примена на прасугрел и стапка од 1,2% при примена на клопидогрел).

Табела 1: Инциденција на крвање неврзани за CABGа (% на пациенти)

Настан	All акутен коронарен синдром	UA/NSTEMI	STEMI



	Прасугрел ^b +ASK (N = 6741)	Клопидогрел ^b +ASK (N = 6716)	Прасугрел ^b +ASK (N = 5001)	Клопидогрел ^b +ASK (N = 4980)	Прасугрел ^b +ASK (N = 1740)	Клопидогрел ^b +ASK (N = 1736)
Значајно крвање според TIMI ^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
Смртоносно	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Симптоматско ИКК ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Потребна примена на инотропни лекови	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Потребна хируршка интервенција	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Потребна трансфузија (> 4 единици)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Помало крвање според TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

^a Централно одредени настани дефинирани според критериумите на испитувачката група за тромболиза кај миокарден инфаркт (англ. Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI).

^b Други стандардни лекови биле применувани по потреба.

^c Секое интракранијално крвање или секое клинички значајно крвање здружено со пад на вредностите на хемоглобин од ≥ 5 g/dl.

^d Живото загрозувачко крвање е подгрупа на значајни крваења според критериумите TIMI и ги вклучува формите на крвање наведени подолу. Пациентите можат да бидат вклучени во повеќе од еден ред.

^e ИКК= интракранијално крвање

^f Клинички значајно крвање придружено со пад на хемоглобин од > 3 g/dl, но < 5 g/dl.

Пациенти на возраст од ≥ 75 години

Стапки на значајни односно на незначајни крваења (според TIMI критериуми) кои не се поврзани со CABG:

Возраст	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
≥ 75 години (N=1785)*	9,0% (1,0% смртоносна)	6,9% (0,1% смртоносна)
< 75 години (N=11 672)*	3,8% (0,2% смртоносна)	2,9% (0,1% смртоносна)
< 75 години (N=7180)**	2,0% (0,1% смртоносна) а	1,3% (0,1% смртоносна)
	Прасугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
≥ 75 години (N=2060)**	2,6% (0,3% смртоносна)	3,0% (0,5% смртоносна)

*Испитувањето TRITON спроведено кај пациенти со ACS кои се подложени на PCI

** Испитување TRILOGY-ACS кај пациенти кои не се подложени на PCI (видете дел 5.1):

^a 10 mg прасугрел; 5 mg прасугрел ако телесната тежина е < 60 kg

Пациенти со телесна тежина од < 60 kg

Стапки на значајни односно незначајни крваења (според TIMI критериуми) кои не се поврзани со CABG:

Телесна тежина	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1% (0% смртоносна)	6,5% (0,3% смртоносна)
≥ 60 kg (N=12 672)*	4,2% (0,3% смртоносна)	3,3% (0,1% смртоносна)



≥60 kg (N=7845)**	2,2% (0,2% смртоносна) ^a	1,6% (0,2% смртоносна)
	Прасургрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
<60kg (N=1391)**	1,4% (0,1% смртоносна)	2,2% (0,3% смртоносна)

*Испитување TRITON спроведено кај пациенти со ACS кои се подложени на PCI

** Испитување TRILOGY-ACS кај пациенти кои не се подложени на PCI (видете дел 5.1):

^a 10 mg прасургрел; 5 mg прасургрел ако е возраста ≥ 75 години

Пациенти со телесна тежина ≥60 kg и помлади од 75 години

Кај пациенти со телесна тежина од ≥ 60 kg и помлади од 75 години, стапката на значајни и незначајни крвавења (според TIMI критериуми) кои не се врзани за CABG изнесувала 3,6% со Прасургрел и 2,8% со клопидогрел, додека стапката на смртоносни крвавења изнесувала 0,2% со прасургрел и 0,1% со клопидогрел.

Крвавење поврзано со CABG

Во фаза III на клиничко испитување кај 437 пациенти е извршен CABG во текот на испитувањето. Кај тие пациенти уделот на значајни или незначајни крвавења (според TIMI критериуми) поврзани за CABG изнесувал 14,1% во групата која примала прасургрел и 4,5% во групата која примала клопидогрел. Поголемиот ризик од епизоди на крвавење кај испитаниците лекувани со прасургрел опстојувал најмногу до 7 дена од последната доза на испитуваниот лек. Кај пациентите кои примале тиенопирин во рок од 3 дена пред CABG, зачестеноста на значајни или помали крвавења според TIMI критериумите изнесувала 26,7% (12 од 45 пациенти) во групата која примала прасургрел, споредено со 5,0% (3 од 60 пациенти) во групата која примала клопидогрел. Кај пациентите кои ја примиле последната доза на тиенопирин во рок од 4 до 7 дена пред CABG, зачестеноста се намалила на 11,3% (9 од 80 пациенти) во групата која примала прасургрел, односно на 3,4% (3 од 89 пациенти) во групата која примала клопидогрел. После повеќе од 7 дена по прекинот на примена на лекот, забележаните стапки на крвавење поврзани со CABG биле еднакви во двете терапевтски групи (видете дел 4.4).

Ризик од крвавење поврзан со времето на примена на ударна доза кај NSTEMI

Во клиничко испитување кај пациенти со NSTEMI (испитување ACCOAST), во кое пациентите биле подложени на коронарна ангиографија во рок од 2 до 48 часа по рандомизација, пациентите кои примале ударна доза од 30 mg во просек 4 часа пред коронарна ангиографија, а потоа ударна доза од 30 mg во време на перкутана коронарна интервенција, имале зголемен ризик од крвавење кое не било поврзано со CABG во текот на постапката, а немале никаква дополнителна корист во однос на пациентите кои примиле ударна доза од 60 mg за време на перкутана коронарна интервенција (видете ги деловите 4.2 и 4.4). Стапките на крвавење кое не е поврзано со CABG според TIMI критериумите во тек на 7 дена се прикажани според следното:

Несакано дејство	Прасургрел пред коронарна ангиографија	Прасургрел за време на перкутана коронарна интервенција*
------------------	--	--



	(N=2037) %	(N=1996) %
Значајно крвање според TIMI ^b	1,3	0,5
Живото загрозувачко	0,8	0,2
Смртоносно	0,1	0,0
Симптоматско ИКК ^d	0,0	0,0
Потребна примена на инотропни лекови	0,3	0,2
Потребна хируршка интервенција	0,4	0,1
Потребна трансфузија (≥ 4 единици)	0,3	0,1
Помало крвање според TIMI	1,7	0,6

^a Другите стандардни терапии на примена се по потреба. Со протокол на клиничко испитување било предвидено сите пациенти да примаат ацетилсалицилна киселина и дневна доза на одржување на прасугрел.

^b Секое интракранијално крвање или секое клинички значајно крвање поврзано со пад на вредностите на хемоглобин за > 5 g/dl.

^c Крвање опасно по живот е подгрупа на значајни крвавења според TIMI критериуми и опфаќа облици на крвање прикажани подолу според органски систем и зачестеност. Пациентите можат да бидат вклучени во повеќе од една група.

^d ИКК=интракранијално крвање

^e Клинички значајно крвање поврзано со пад на вредностите на хемоглобин од >3 g/dl но <5 g/dl.

Табеларен приказ на несакани дејства

Во табела 2 се прикажани хеморагиски и нехеморагиски несакани дејства во испитувањето TRITON или од спонтани пријави, класифицирани според зачестеноста и органските системи. Зачестеноста е дефинирана според следното: многу често ($> 1/10$), често $>1/100$ и $< 1/10$, помалку често ($> 1/1000$ и $< 1/100$), ретко ($> 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10\ 000$), непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Табела 2: Хеморагиски и нехеморагиски несакани дејства

Органски систем	Често	Помалку често	Ретко	Непознато
Нарушување на крвта и лимфниот систем	Анемија		Тромбоцитопенија	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) – видете дел 4.4
Нарушувања на имунолошкиот систем		Пречувствителност вклучувајќи и ангиоедем		
Нарушувања на око		Очно крвање		
Нарушувања на крвните садови	Хематом			



Нарушувања на респираторниот систем, градниот кош и медијастинумот prsišta i sredoprsja	Епистакса	Хемоптиза		
Нарушувања на дигестивниот систем	Гастроинтестинално крвање	Ретроперитонеално крвање, ректално крвање, хематехемија, крвање од непцата		
Нарушување на кожата и	Исип Екхимоза			
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	Хематурија			
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	Хематом на местото на увод во крвниот сад, крвање на местото на увод			
Повреди, труење со процедурални компликации	Контузија	Постпроцедурално крвање	Поткожен хематом	

Кај пациенти кои имаат т.е. немаат ТИА или мозочен удар во анамнеза, инциденцијата на мозочен удар во фаза III од клиничко испитување била според следното (видете дел 4.4):

ТИА или мозочен удар во анамнеза	Прасугрел	Клопидогрел
Да (N=518)	6,5% (2,3% ИКК*)	1,2% (0% ИКК*)
Не (N=13 090)	0,9% (0,2% ИКК*)	1,0% (0,3% ИКК*)

* ИКК=интракранијално крвање.

Пријавување на сомненија за несакано дејство

По добивање на одобрение за лекот, важно да се пријават несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54, кат. I) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://maimed.gov.mk>

4.9. Предозирање



Предозирањето со прасугрел може да доведе до продолжено време на крвање и последователни компликации од крвање. Нема податоци за реверзија на фармаколошкиот ефект на прасугрел, меѓутоа, ако е потребна брза корекција на продолжено време на крвање, може да се размисли за трансфузија на тромбоцити и/или други крвни препарати.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамични својства

Фармакотерапевтска група: Инхибитори на агрегација на тромбоцити (освен хепарин), АТК ознака: B01AC22.

Механизам на дејствување / Фармакодинамични ефекти

Прасугрел го инхибира активирањето и агрегацијата на тромбоцити со иреверзибилно врзување на неговиот активен метаболит за ADP рецептори на тромбоцитите од тип P2Y₁₂. Бидејќи тромбоцитите учествуваат во создавање и/или развој на тромботски компликации на артериосклеротска болест, инхибицијата на функцијата на тромбоцитите може да доведе до намалена стапка на кардиоваскуларни настани како смрт, миокарден инфаркт или мозочен удар.

По примена на ударна доза од 60 mg прасугрел, инхибицијата на агрегација на тромбоцити поттикната од ADP настапува по 15 минути со 5 µM на ADP, а по 30 минути со 20 µM на ADP. Максималната инхибиција на агрегација на тромбоцити поттикната од ADP на прасугрел изнесува 83% со 5 µM на ADP, односно 79% со 20 µM на ADP. Во двата случаи кај 89% од здравите испитаници и пациенти со стабилна артериосклероза се постигнува најмалку 50% инхибиција на агрегација на тромбоцити во рок од еден час. Инхибицијата на агрегација на тромбоцити со посредство на прасугрел искажува ниска интериндивидуална (9%) и интраиндивидуална (12%) варијабилност и со 5 µM и со 20 µM на ADP. Просечната инхибиција на агрегација на тромбоцити во состојба на динамична рамнотежа изнесувала 74% со 5 µM на ADP, односно 69% со 20 µM на ADP. Состојбата на динамична рамнотежа е постигната по 3-5 дена од примена на дозата на одржување од 10 mg прасугрел, на која и претходела ударна доза од 60 mg. Кај повеќе од 98% од испитаниците во текот на примена на дозата на одржување била постигната агрегација на тромбоцити од ≥ 20%.

Агрегацијата на тромбоцити по лекувањето постепено се вратила на почетната вредност и тоа за 7 до 9 дена по примена на еднократна ударна доза на прасугрел од 60 mg, односно за 5 дена по прекинот на примена на дозата на одржување во состојба на динамична рамнотежа.

Податоци за префрлање: По примена на клопидогрел во доза од 75 mg еднаш на ден во текот на 10 дена, 40 здрави испитаници биле префрлени на прасугрел во доза од 10 mg еднаш на ден, со или без ударна доза од 60 mg. Била забележана слична или посилна инхибиција на агрегација на тромбоцити со примена на прасугрел. Со директно префрлање на ударна доза од 60 mg постигнат е најбрз настап на засилена инхибиција на агрегација на тромбоцити. По примена на ударна доза на клопидогрел од 900 mg (со ASK), 56 испитаници со акутен коронарен синдром биле лекувани 14 дена или со прасугрел во доза од 10 mg еднаш на ден или со клопидогрел во доза од 150 mg еднаш на ден, а потоа во



текот на следните 14 дена биле префрлени на клопидогрел во доза од 150 mg односно прасугрел во доза од 10 mg. Поголема инхибиција на агрегација на тромбоцити била забележана кај пациенти префрлени на прасугрел во доза од 10 mg во однос на оние лекувани со клопидогрел во доза од 150 mg. Во испитување во кое учествувале 276 пациенти со ACS подложени на PCI, префрлањето од почетната ударна доза од 600 mg клопидогрел или плацебо, употребена во моментот на прием во болница пред коронарна ангиографија, на ударна доза од 60 mg прасугрел, применета за време на перкутана коронарна интервенција, довела до подеднакво зголемување на инхибиција на агрегација на тромбоцити за период од 72 часа, колку што траело испитувањето.

Клиничка ефикасност и безбедност

Акутен коронарен синдром (ACS)

Во фаза III од испитувањето наречено TRITON бил споредуван Прасугрел со клопидогрел, при што двата биле применувани истовремено со ASK и други стандардни лекови. TRITON било мултицентрично, меѓународно, рандомизирано, двојно слепо испитување со паралелни групи, со 13 608 вклучени пациенти. Пациентите боледувале од акутен коронарен синдром (ACS) со умерен до висок ризик за развој на нестабилна ангина (UA), миокарден инфаркт без покачување на ST-сегмент (NSTEMI) или миокарден инфаркт со покачување на ST-сегмент (STEMI) и биле подложени на перкутана коронарна интервенција (PCI).

Пациентите кои имале UA/NSTEMI биле рандомизирани во рок од 72 часа од појавата на симптомите, а оние кои имале STEMI во период помеѓу 12 часа и 14 дена од појавата на симптомите, со тоа што кај сите претходно била утврдена анатомијата на коронарните крвни садови. Пациентите кои имале STEMI и кај кои е планиран PCI, можело да бидат рандомизирани во рок од 12 часа од појавата на симптомите и без претходно одредување на анатомијата на коронарните крвни садови. Кај сите пациенти можело да се примени ударна доза било кога во период од рандомизација до еден час откако пациентот ја напуштил салата за катетеризација.

Пациентите биле рандомизирани да примаат прасугрел (ударна доза од 60 mg, а потоа 10 mg еднаш на ден) или клопидогрел (ударна доза од 300 mg, а потоа 75 mg еднаш на ден) и потоа биле лекувани за просечно време од 14,5 месеци (најмногу 15 месеци со најмалку 6 месеци следење по лекувањето). Пациентите примале и ASK (75 mg до 325 mg еднаш на ден). Примената на било кој тиенопиридин во рок од 5 дена пред вклучување во испитувањето била критериум за исклучување. Другите лекови како хепарин или инхибитори GPRb/IIa биле применувани во согласност со процената на лекарот. Приближно 40% од пациентите (во секоја од лекуваните групи) примале инхибитори GPIIb/IIIa како поддршка на PCI (нема податоци за видот на применети GPIIb/IIIa инхибитори). Приближно 98% од пациентите (во секоја од лекуваните групи) примале антиромбински лекови (хепарин, хепарин со мала молекуларна тежина, бивалирудин или други лекови) како директна поддршка на PCI.

Примарна мерка на исход на ова испитување било времето до првата појава на смрт предизвикана од кардиоваскуларен (CV) настан, несмртоносен миокарден инфаркт (IM) или несмртоносен мозочен удар. Анализата на обединет исход кај популација на сите пациенти со коронарен синдром (здружени UA/NSTEMI и STEMI групи) зависела од докажување на статистичка супериорност на



прасугрел во однос на клопидогрел во групата на пациенти кои имале UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Популација на сите пациенти со ACS: Прасугрел бил поефикасен од клопидогрел во намалување на бројот на обединети настани на примарни мерки на исход како и однапред дефинирани настани кои сочинувале секундарни мерки на исход, вклучувајќи и тромбоза на стент (видете Табела 3). Придобивката од примена на прасугрел била забележана веќе во првите 3 дена и траела до крај на испитувањето. Подобра ефикасност била проследена со зголемен број на значајни крвавења (видете ги деловите 4.4 и 4.8). Кај популацијата на пациенти имало 92% белци, 26% жени и 39% лица на возраст од ≥ 65 години. Придобивката од примена на прасугрел била независна од акутната или долгорочна употреба на други лекови за лекување на болести на срцето и крвните садови, вклучувајќи хепарин или хепарин со мала молекуларна тежина, бивалирудин, интравенозна примена на инхибитори GPIIb/IIIa, лекови за снижување на липидите, блокатори на бета адренергични рецептори и инхибитори на ангиотензин на конвертирачки ензим. Ефикасноста на прасугрел не зависела од дозата на ASK (75-325 mg еднаш на ден). Во испитувањето TRITON не била дозволена примена на орални антикоагуланси, антиагрегациски лекови кои не биле предмет на испитување ниту хронична примена на NSAID. Кај популацијата пациенти со All ACS, примената на Прасугрел во споредба со примената на клопидогрел била поврзана со пониска инциденција на смрт заради кардиоваскуларна причина, несмртоносен инфаркт на миокард, односно несмртоносен мозочен удар, без оглед на почетните карактеристики како возраст, пол, телесна тежина, географски региони, примена на инхибитори GPIIb/IIIa или вид на стент. Придобивката примарно се базира на значајното намалување на бројот на несмртоносен миокарден инфаркт (видете Табела 3). Кај испитаници со шеќерна болест било забележано значајно намалување на примарната и сите обединети секундарни мерки на исход. Придобивката од лекување со прасугрел кај пациенти на возраст од ≥ 75 години била помала од онаа кај пациенти помлади од 75 години. Пациентите на возраст од ≥ 75 години имале зголемен ризик од крвавење, вклучувајќи и смртоносно крвавење (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 4.8). Придобивката од примена на прасугрел била позабележителна кај пациенти на возраст од ≥ 75 години кои имале шеќерна болест, STEMI, зголемен ризик од тромбоза предизвикана од стент како и кај оние со повторливи кардиоваскуларни настани. Кај пациенти кои имале TIA или исхемичен мозочен удар повеќе од 3 месеци пред почетокот на лекувањето со прасугрел не дошло до намалување на обединетите примарни мерки за исход.

Табела 3: Пациенти кај кои настапил некој настан вклучен во мерките на исход во примарна анализа на испитувањето TRITON

Настан вклучен како мерка за исход	Прасугрел + ASK	Клопидогрел + ASK	Сооднос на опасност (HR) (95% CI)	p-вредност
пациенти со All акутен коронарен синдром	(N = 6813) %	(N = 6795) %		



Обединети настани од примарни мерки за исход:				
смрт заради кардиоваскуларна (CV) причина, несмртоносен IM, или	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	<0,001
Индивидуални настани од примарни мерки за исход				
Смрт заради CV причина	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
несмртоносен IM	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Несмртоносен мозочен удар	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI				
Обединети настани од примарна мерка на исход:	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Смрт заради CV причина, несмртоносен IM, несмртоносен мозочен удар	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
Смрт заради CV причина	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Несмртоносен IM	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Несмртоносен мозочен удар	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI				
Обединети настани од примарна мерка на исход:	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Смрт заради CV причина, несмртоносен IM, или несмртоносен мозочен удар	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
Смрт заради CV причина	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
несмртоносен IM	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
несмртоносен мозочен удар	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

Кај популацијата на пациенти со All ACS, анализата на секоја од секундарните мерки на исход покажала значајна придобивка ($p < 0,001$) од примената на прасугрел во однос на клопидогрел. Биле опфатени следните секундарни мерки на исход: докажана т.е. веројатна тромбоза на стент на крајот на испитувањето (0,9% во однос на 1,8%; сооднос на опасност (англ. Hazard Ratio, HR): 0,498; CI: 0,364; 0,683); смрт заради CV причина, несмртоносен инфаркт на миокард или итна ревакуларизација на целниот крвен сад до 30 дена (5,9% во однос на 7,4%; HR: 0,784; CI: 0,688; 0,894); смрт заради било која причина, несмртоносен миокарден инфаркт или несмртоносен мозочен удар до завршување на испитувањето (10,2% во однос на 12,1%; HR: 0,831; CI: 0,751; 0,919); смрт заради CV причина, несмртоносен миокарден инфаркт, несмртоносен мозочен удар или повторна хоспитализација заради срцев исхемиски настан до завршување на испитувањето (11,7% во однос на 13,8%; HR: 0,838; CI: 0,762; 0,921). Анализата на смрт заради која било причина не покажала значајна разлика помеѓу Прасугрел и клопидогрел кај популацијата на сите пациенти со ACS (2,76% во однос на 2,90%), кај популацијата на пациенти кои имале UA/NSTEMI (2,58% во однос на 2,41%) како ни кај популацијата на пациенти кои имале STEMI (3,28% во однос на 4,31%).

Примената на Прасугрел била поврзана со 50% намалување на бројот на тромбози на стент во текот на периодот на следење од 30 дена до 12 месеци. Намалувањето на бројот на тромбози на стент при примена на прасугрел било забележано во рана фаза на лекување по повеќе од 30 дена, а се однесувало



како на чисто метални така и на стентови кои ослободуваат лек. Во анализата на пациенти кои преживеале исхемиски настан била забележана поврзаност на прасугрел со намалување на инциденција на дополнителен развој на настани опфатени со примарен исход (7,8% при примена на прасугрел во однос на 11,9% кај примена на клопидогрел). Иако бројот на крвавења бил зголемен со примена на прасугрел, резултатите од анализа на обединети исходи кои вклучувале смрт од која било причина, несмртоносен миокарден инфаркт, несмртоносен мозочен удар и значајно крвавење (според TIMI) кое не било поврзано со CABG, биле во прилог на прасугрел во споредба со клопидогрел (HR: 0,87; 95% CI: 0,79 до 0,95; $p = 0,004$). Во испитувањето TRITON на секои 1000 пациенти лекувани со прасугрел, бројот на пациенти со миокарден инфаркт бил помал за 22, додека бројот на оние со значајно крвавење (според TIMI) кое не било поврзано со CABG се зголемил за 5 во споредба со пациентите лекувани со клопидогрел. Резултатите од фармакодинамските/фармакогеномските испитувања спроведени кај 720 пациенти со азиско потекло со ACS подложени на PCI покажале дека прасугрел доведува до повисок степен на инхибиција на тромбоцити отколку клопидогрел и дека ударната доза на прасугрел од 60 mg и дозата на одржување од 10 mg претставува соодветен режим на дозирање за пациенти со азиско потекло кои имаат најмалку 60 kg и се помлади од 75 години (видете дел 4.2).

Во 30-месечно испитување (TRILOGY-ACS) со 9326 пациенти кои имале UA/NSTEMI ACS лекуван без реваскуларизација (неодобрена индикација), прасугрел не ја намалил значајно зачестеноста на обединетите мерки на исход, кои вклучувале кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или мозочен удар, во споредба со клопидогрел. Стапките на значајни крвавења според критериумите TIMI (вклучувајќи ги опасни по живот, смртоносни и интракранијални крвавења) биле слични кај пациенти лекувани со прасугрел и оние лекувани со клопидогрел. Пациенти на возраст од > 75 години или оние чија телесна тежина била помала од 60 kg (N=3022) биле рандомизирани да примаат прасугрел во доза од 5 mg. Како и кај пациенти на возраст од < 75 години и оние со телесна тежина од > 60 kg кои земале доза прасугрел од 10mg, не била забележана разлика помеѓу прасугрел во доза од 5 mg и клопидогрел во доза од 75 mg кога се во прашање кардиоваскуларни исходи. Стапките на значајни крвавења биле слични кај пациенти лекувани со прасугрел во доза од 5 mg и оние лекувани со клопидогрел во доза од 75 mg. Прасугрел во доза од 5 mg имал посилен антитромбоцитен ефект од клопидогрел во доза од 75 mg. Прасугрел треба да се применува претпазливо кај пациенти на возраст од > 75 години како и кај пациенти со телесна тежина од < 60 kg (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 4.8).

Во 30-дневно испитување (ACCOAST) кај 4033 пациенти со NSTEMI и покачени нивоа на тропонин, кои биле подложени на коронарна ангиографија, а потоа и на перкутана коронарна интервенција, во рок од 2 до 48 часа по рандомизација, испитаниците кои примиле ударна доза на прасугрел од 30 mg во просек 4 часа пред коронарната ангиографија, а потоа ударна доза од 30 mg во време на перкутана коронарна интервенција (n=2037) имале зголемен ризик од крвавење кое не било поврзано со CABG во текот на постапката, а немале никакви дополнителни придобивки во однос на пациенти кои примале ударна доза од 60



mg за време на перкутана коронарна интервенција (n=1996). Конкретно, кај испитаници кои примале прасугрел пред коронарна ангиографија, прасугрел во текот на 7 дена по рандомизацијата не ја намалил значајно зачестеноста на обединети мерки на исход, кои вклучувале кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт, мозочен удар, итна реваскуларизација или итно лекување со инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa, во споредба со пациенти кои примиле цела ударна доза на прасугрел за време на перкутана коронарна интервенција. Понатаму, стапката на клучната цел за безбедност на примена – сите значајни крвавења според критериумите TIMI (поврзани или неповрзани со CABG) во текот на 7 дена по рандомизација кај сите лекувани испитаници била значително повисока кај испитаници кои примале прасугрел пред коронарна ангиографија отколку кај пациенти кои примале цела ударна доза на прасугрел за време на перкутана коронарна интервенција. Затоа кај пациенти со UA/NSTEMI, кај кои коронарната ангиографија се спроведува во рок од 48 часа по прием во болница, ударната доза мора да се даде во време на перкутана коронарна интервенција (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 4.8).

Педијатриска популација

Испитувањето TADO било испитување од фаза III во кое се испитувала примената на прасугрел (n=171) наспроти плацебо (n=170) за намалување на вазооклузивна криза кај пациенти со анемија на српести клетки на возраст од 2 до помалку од 18 години. Испитувањето не постигнало ниту една од примарните ниту секундарните мерки на исход. Свкупно не биле утврдени нови безбедносни наоди за монотерапија со прасугрел кај оваа популација на пациенти.

5.2. Фармакокинетски својства

Прасугрел е пролек и брзо се метаболизира *in vivo* во еден активен и повеќе неактивни метаболити. Изложувањето на активен метаболит (AUC) покажува умерена до мала интериндивидуална (27%) и интраиндивидуална (19%) варијабилност. Фармакокинетиката на прасугрел е иста кај здрави испитаници, пациенти со стабилна артериосклероза и пациенти подложени на перкутана коронарна интервенција.

Апсорпција

Апсорпцијата и метаболизмот на прасугрел се побрзи, а врвната концентрација (C_{max}) на активниот метаболит во плазмата се постигнува за околу 30 минути. Изложувањето (AUC) на активниот метаболит се зголемува сразмерно на дозата во рамките на терапевтскиот распон. Во испитувањето кај здрави испитаници, полномасен високо калоричен оброк не влијаел на AUC на активниот метаболит, но неговиот C_{max} бил намален, а време до настапот на C_{max} (t_{max}) било продолжено од 0,5 на 1,5 часа. Прасугрел во испитувањето TRITON бил применуван независно од оброкот. Затоа, прасугрел може да се дава независно од оброкот, но примената на ударна доза на прасугрел на гладно може да овозможи најбрз настап на делување (видете дел 4.2).

Дистрибуција

Активниот метаболит се врзува за хуман серумски албумин (во буферизиран раствор од 4%) во сооднос од 98%.



Биотрансформација

Прасугрел не е утврден во плазмата по перорална употреба. Тој во тенкото црево многу брзо се хидролизира во тиолактон, кој потоа во еден чекор, со помош на цитохром P450 - претежно CYP3A4 и CYP2B6, а во помала мерка CYP2C9 и CYP2C19 – се претвора во активен метаболит. Активниот метаболит со S-метилација или конјугација со цистеин понатаму се метаболизира во две неактивни соединенија.

Кај здрави испитаници, пациентите со стабилна артериосклероза и кај пациенти со ACS кои примале прасугрел не биле забележани значајни ефекти на генетски варијации на CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 или CYP2C19 врз фармакокинетиката на прасугрел, односно на неговиот ефект на инхибиција на агрегација на тромбоцити.

Елиминација

Приближно 68% од дозата на прасугрел се излачува со урината, а 27% со фецес во форма на неактивен метаболит. Приближно полувреме на елиминација на активен метаболит од плазмата изнесува 7,4 часа (распон 2-15 часа).

Фармакокинетика кај посебни популации

Постари лица: Во испитувања кај здрави испитаници на возраст помеѓу 20 и 80 години возраста не влијаела значајно на фармакокинетиката на прасугрел ниту на неговата инхибиција на агрегација на тромбоцити. Во големо клиничко испитување, во фаза III, просечното проценето изложување (AUC) на активен метаболит била 19% поголема кај стари пациенти (> 75 години) во споредба со испитаници помлади од 75 години. Прасугрел треба да се употребува претпазливо кај пациенти на возраст од > 75 години заради можен ризик од крвање во оваа популација (видете ги деловите 4.2 и 4.4). Во испитувањето во кое учествувале испитаници со стабилна артериосклероза, средната вредност на AUC на активен метаболит кај пациенти на возраст од ≥ 75 години лекувани со прасугрел со доза од 5 mg била приближно двојно помала отколку кај пациенти помлади од 65 години лекувани со прасугрел во доза од 10 mg, додека антитромбоцитниот ефект на дозата од 5 mg бил помал, но не и инфериорен во однос на дозата од 10 mg.

Оштетување на црниот дроб: Не е потребно да се прилагодува дозата кај лица со благо до умерено оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh-ов стадиум A и B). Фармакокинетиката на прасугрел и неговата инхибиција на агрегација на тромбоцити биле исти кај пациенти со благо до умерено оштетување на црниот дроб и кај здрави испитаници. Не биле испитувани фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб. Прасугрел не смее да се применува кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб (видете дел 4.3).

Оштетување на бубрезите: Не било потребно да се прилагодува дозата кај пациенти со оштетување на бубрезите, вклучувајќи и пациенти во терминална фаза на бубрежна болест. Фармакокинетиката на прасугрел и неговата инхибиција на агрегација на тромбоцити е иста кај испитаници со умерено оштетување на бубрезите (брзина на гломеруларна филтрација $30 < 50$ ml/min/1,73m²) и кај здрави испитаници. Инхибицијата на агрегација на тромбоцити посредувана со прасугрел е иста кај пациенти во терминална фаза



на бубрежна болест на кои им е потребна хемодијализа во споредба со здрави испитаници, иако кај пациенти во терминална бубрежна болест C_{max} на активниот метаболит изнесувал 51%, а AUC бил 42% понизок.

Телесна тежина: Просечното изложување (AUC) на активниот метаболит на прасугрел била приближно 30 до 40% поголема кај здрави испитаници и пациенти со телесна тежина помала од 60 kg во споредба со оние чија што телесна тежина била > 60 kg. Прасугрел треба да се применува претпазливо кај пациенти со телесна тежина помала од 60 kg заради можен ризик од крвавење кај оваа популација (видете дел 4.4). Во испитувањето во кое учествувале испитаници со стабилна артериосклероза, средната вредност на AUC на активен метаболит кај пациенти со телесна тежина од < 60 kg кои земале Прасугрел во доза од 5 mg била 38% пониска отколку кај пациенти со телесна тежина од ≥ 60 kg кои земале прасугрел во доза од 10 mg, додека антиромбоцитниот ефект на доза од 5 mg бил ист на ефектот на доза од 10 mg.

Етничко потекло: Во клинички фармаколошки испитувања по корекција за телесна тежина, AUC на активниот метаболит бил приближно 19% поголем кај испитаници од кинеско, јапонско и корејско потекло отколку кај белци, што главно било поврзано со поголемо изложување кај Азијатите со телесна тежина од <60 kg. Нема разлика во изложувањето помеѓу кинески, јапонски и корејски испитаници. Изложувањето кај испитаниците од африканско и латино-американско потекло била како кај белците. Не се препорачува прилагодување на дозата само со оглед на етничкото потекло.

Пол: Кај здрави испитаници и пациенти, фармакокинетиката на прасугрел е иста кај мажи и жени.

Педијатриска популација: Фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел не се испитувани кај педијатриска популација (видете дел 4.2).

5.3. Неклинички податоци за безбедност на примена

Неклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционални испитувања на безбедносна фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност, канцерогеност и токсичност поврзана за репродукција. Во неклинички истражувања ефектите биле забележани дури при нивоа на изложување кои се сметаат за доволно поголеми од максималната изложување на лекот кај луѓето, што укажува на мало значење за клиничка примена.

Токсиколошките истражувања на ембрио-фетален развој кај стаорци и зајаци не укажале на малформации поврзани со примена на Прасугрел. При многу високи дози (> 240 пати поголеми од препорачаните дневни дози на одржување кај луѓето врз основа на mg/m^2) кои имале ефект на мајчината телесна тежина и/или внес на храна, било забележано мало намалување на телесната тежина на потомците (во однос на контролната група). Во истражувања на пренатален и постнатален развој на стаорци, давањето на лекот на мајката немало ефект на развојот на однесувањето ниту на репродуктивниот развој на потомците при дози кои довеле до 240 пати поголемо изложување од онаа која се постигнува кај луѓе при примена на препорачана дневна доза на одржување (врз основа на mg/m^2).



Во двогодишно истражување на стаорци, при изложување на прасугрел кое било и до 75 пати поголемо од препорачаното терапевтско изложување кај луѓето (врз основа на изложување на активниот и главниот циркулирачки метаболит во плазмата), не била забележана појава на тумор поврзана со примена на лекот. Инциденцијата на тумор (хепатоцелуларен аденом) била зголемена кај глувци кои две години биле изложени на високи дози (> 75 пати поголемо изложување отколку кај луѓето), но тоа се сметало за последица на ензимска индукција предизвикана со прасугрел. Специфична поврзаност на тумор на црниот дроб и лекот предизвикана со индукција на ензими кај глодари била добро документирана во литературата. Зголемениот број на тумори на црниот дроб при примена на прасугрел кај глувци не се смета за релевантен ризик за луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Список на помошни состојки

Јадро на таблетата:

целулоза, микрокристална

манитол

хипермелоза

хидроксипропилцелулоза, делумно супституирана

глицеролдибехенат

сахарозастеарат

Обвивка на таблетата (10 mg):

поли(винилен алкохол), делумно хидролизиран

титан диоксид (E171)

макрогол 3350

талк

железо оксид, жолт (E172) железо оксид, црвен (E172)

6.2. Некомпатибилност

Не се применува

6.3. Рок на траење

2 години.

6.4. Посебни мерки на чување

Лекот да се чува на температура до 25°C.

6.5. Вид и содржина на пакувањето

Прасугрел Плива 10 mg филм-обложени таблети се спакувани ОРА/А/РЕ+средство за сушење//А/РЕ блистери кои содржат 28 филм-обложени таблети.

6.6. Посебни мерки на чување

Нема посебни барања.



7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р.Македонија

8. БРОЈ(И) НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
Прасургел Плива 10 mg филм обложени таблети:

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ДАТУМ НА ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Март, 2020 година

