

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Xepar[®], 5 mg, film tablete
Xepar[®], 10 mg, film tablete

INN: prasugrel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xepar, 5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg prasugrela (u obliku prasugrel-hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 1,21 mg laktoza, monohidrata.

Xepar, 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg prasugrela (u obliku prasugrel-hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 2,42 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Xepar, 5 mg, film tablete

Ovalne, bikonveksne film tablete, žute boje.

Xepar, 10 mg, film tablete

Ovalne, bikonveksne film tablete, bež boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Xepar, primenjen istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom, indikovano je u prevenciji aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (tj. nestabilnom anginom [engl. unstable angina, UA], infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta [engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI] ili infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta [engl. *ST segment elevation myocardial infarction*, STEMI]) koji se podvrgavaju primarnoj ili odloženoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI).

Za dodatne informacije, videti odeljak 5.1.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Terapiju treba započeti jednokratnom udarnom dozom od 60 mg i zatim nastaviti dozom od 10 mg jedanput na dan. Kod pacijenata sa nestabilnom anginom pectoris ili infarktomiokarda bez elevacije ST segmenta, kada se koronarna angiografija sprovodi u toku 48 sati od prijema, udarnu dozu treba primeniti u vreme perkutane koronarne intervencije (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1). Pacijenti koji uzimaju lek Xepar treba takođe da uzimaju acetilsalicilnu kiselinu (u dnevnoj dozi od 75 mg do 325 mg).

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (engl. *acute coronary syndrome*, ACS) koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji, prevremeni prekid primene bilo kog antitrombocitnog leka, uključujući Xepar, može povećati rizik od nastanka tromboze, infarkta miokarda ili smrtnog ishoda usled postojećeg oboljenja. Preporučuje se terapija u trajanju do 12 meseci, osim ukoliko prekid terapije nije klinički indikovano (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pacijenti \geq 75 godina

Primena leka Xepar kod pacijenata starijih od 75 godina se generalno ne preporučuje. Ukoliko je ipak, posle pažljive lekarske procene koristi/rizika za individualnog pacijenta (videti odeljak 4.4) procenjeno da je primena ovog leka neophodna u ovoj uzrasnoj grupi, terapiju treba započeti udarnom dozom od 60 mg, a nastaviti sa smanjenom dnevnom dozom održavanja od 5 mg. Pacijenti stariji od 75 godina pokazuju veću osetljivost prema krvarenju, kao i veću izloženost aktivnom metabolitu prasugrela (videti odeljke 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacijenti sa telesnom masom $<$ 60 kg

Kod ovih pacijenata terapiju lekom Xepar treba započeti jednokratnom udarnom dozom od 60 mg i zatim nastaviti dnevnom dozom održavanja od 5 mg. Ne preporučuje se primena doze održavanja od 10 mg. Razlog tome je povećana izloženost aktivnom metabolitu prasugrela, kao i povećani rizik od krvarenja kod pacijenata sa telesnom masom manjom od 60 kg kada se primenjuje dnevna doza od 10 mg, jednom dnevno, u odnosu na pacijente koji imaju 60 kg ili više (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije neophodno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i pacijente koji su u završnoj fazi bubrežne bolesti (videti odeljak 5.2). Terapijsko iskustvo kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije neophodno podešavanje doze kod osoba sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa A i B) (videti odeljak 5.2). Terapijsko iskustvo kod pacijenata sa blagom i umerenom poremećajem funkcije jetre je ograničeno (videti odeljak 4.4). Lek Xepar je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa C).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Xepar kod dece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Dostupni su ograničeni podaci za primenu leka kod dece sa anemijom srpastih ćelija (videti odeljak 5.1).

Način primene

Oralna upotreba.

Lek se može primenjivati sa hranom ili bez nje. Primena udarne doze od 60 mg prasugrela našte, može izazvati brži početak dejstva (videti odeljak 5.2). Tabletu ne treba mrviti ili lomiti.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Aktivno patološko krvarenje.

Moždani udar ili prolazni ishemijski napad (engl. *transient ischaemic attack*, TIA) u istoriji bolesti.

Teško oštećenje funkcije jetre (*Child Pugh* klasa C).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rizik od krvarenja

U kliničkom ispitivanju faze III (TRITON) glavni kriterijumi za isključivanje su bili povećani rizik od krvarenja; anemija; trombocitopenija; patološki intrakranijalni nalaz u istoriji bolesti. Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji i koji su bili na terapiji prasugrelom i acetilsalicilnom kiselinom su pokazali povećani rizik od većih i manjih krvarenja u skladu sa TIMI klasifikacijom. Prema tome, primenu leka Xepar, kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja, treba razmotriti u slučajevima kada se smatra da će korist od prevencije ishemijskih događaja biti veća od rizika za nastanak ozbiljnih krvarenja. Ovo se posebno odnosi na pacijente:

- starije od 75 godina (videti u nastavku),
- koji imaju sklonost ka krvarenju (npr. usled nedavne traume, nedavne hirurške intervencije, nedavnog ili rekurentnog gastrointestinalnog krvarenja ili prisustva aktivnog peptičkog ulkusa),
- sa telesnom masom manjom od 60 kg (videti odeljke 4.2 i 4.8). Kod ovih pacijenata se ne preporučuje primena doze održavanja od 10 mg. U tim slučajevima treba primeniti dozu održavanja od 5 mg.
- koji istovremeno uzimaju lekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, uključujući oralne antiikoagulanse, klopidoogrel, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) i fibrinolitike.

Kod pacijenata sa aktivnim krvarenjem kod kojih je potrebna inverzija farmakoloških dejstava prasugrela, transfuzija trombocita može biti odgovarajući postupak.

Primena leka kod pacijenata koji imaju 75 ili više godina se generalno ne preporučuje i treba je početi sa oprezom i nakon pažljive lekarske procene koristi i rizika za individualnog pacijenta koja ukazuje da korist u pogledu prevencije ishemijskih događaja prevazilazi rizik od ozbiljnih krvarenja. Tokom kliničkog ispitivanja III faze ovi pacijenti su bili u većem riziku od krvarenja, uključujući fatalna krvarenja, u odnosu na pacijente mlađe od 75 godina. Ukoliko se lek ipak propiše, treba primeniti manju dozu održavanja, od 5 mg na dan; doza održavanja od 10 mg se ne preporučuje (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Terapijsko iskustvo sa prasugrelom je ograničeno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (uključujući i one u završnoj fazi), kao i kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Ovi pacijenti mogu da imaju povećani rizik od krvarenja. Prema tome, prasugrel treba primenjivati sa oprezom kod ovih pacijenata.

Pacijente treba uputiti da vreme krvarenja može biti duže nego što je uobičajeno tokom primene prasugrela (u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom), i da treba da prijave svako neuobičajeno krvarenje (mesto ili trajanje) svom lekaru.

Rizik od krvarenja udružen sa vremenom primene udarne doze kod pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI)

Tokom kliničkog ispitivanja kod pacijenata sa NSTEMI (ACCOAST studija), u kome su pacijenti bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji tokom 2 do 48 sati posle randomizacije, primena udarne doze prasugrela u proseku 4 sata pre koronarne angiografije je povećala rizik od većih i manjih periproceduralnih krvarenja u poređenju sa udarnom dozom prasugrela primenjenom u vreme perkutane koronarne intervencije. Prema tome, kod pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris/infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta, kod kojih se koronarna angiografija primenjuje u toku 48 sati po prijemu, udarnu dozu leka treba primeniti u vreme perkutane koronarne intervencije (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.1).

Hirurška intervencija

Pacijente treba savetovati da obaveste lekara ili stomatologa da uzimaju prasugrel pre zakazivanja hirurške intervencije i pre početka uzimanja bilo kog drugog leka. Ukoliko se pacijent podvrgava elektivnoj hirurškoj intervenciji i antitrombotični efekat nije poželjan, primenu leka Xepar treba prekinuti najmanje 7 dana pre intervencije. Povećana učestalost (trostruko) i težina krvarenja se mogu javiti kod pacijenata podvrgnutih hirurškoj revaskularizaciji miokarda (engl. *coronary artery bypass grafting*, CABG) ako se prasugrel ukine tokom perioda unutar 7 dana (videti odeljak 4.8). Korist i rizik od primene prasugrela treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih nije definisana anatomska struktura koronarnih krvnih sudova, a urgentna hirurška revaskularizacija miokarda postoji kao mogućnost.

Reakcije preosetljivosti uključujući angioedem

Reakcije preosetljivosti, uključujući angioedem, su prijavljene kod pacijenata koji primaju prasugrel, uključujući i pacijente koji imaju reakcije preosetljivosti na klopogrel u istoriji bolesti. Savetuje se praćenje eventualnih znakova preosetljivosti kod pacijenata sa poznatom alergijom na tienopiridine (videti odeljak 4.8).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

TTP je prijavljena tokom primene prasugrela. TTP je ozbiljno stanje i zahteva brzu primenu terapije.

Laktoza

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Varfarin: istovremena primena prasugrela sa derivatima kumarina, izuzev varfarina nije ispitivana. Zbog mogućeg povećanog rizik od krvarenja, varfarin (ili druge derivate kumarina) i prasugrel treba sa oprezom primenjivati istovremeno (videti odeljak 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL): istovremena hronična primena NSAIL sa prasugrelom nije ispitivana. Zbog mogućeg povećanog rizik od krvarenja, hronična primena NSAIL (uključujući COX-2 inhibitore) i prasugrela treba da bude sa povećanim oprezom (videti odeljak 4.4).

Lek Xepar se može istovremeno primenjivati sa lekovima koji se metabolišu preko enzima citohroma P450 (uključujući statine) ili lekovima koji su induktori ili inhibitori enzima citohroma P450. Lek Xepar se može istovremeno primenjivati sa acetilsalicilnom kiselinom, heparinom, digoksinom i lekovima koji povećavaju pH u želucu, uključujući inhibitore protonske pumpe i H₂ blokatore. Iako nije ispitivan u specifičnim studijama interakcija, prasugrel je istovremeno primenjivan tokom III faze kliničkih ispitivanja sa heparinom male molekulske mase, bivalirudinom i GP IIb/IIIa inhibitorima (nema dostupnih informacija o tipu primenjenih GP IIb/IIIa inhibitora) bez dokaza o klinički značajnim štetnim interakcijama.

Dejstva drugih lekova na lek Xepar

Acetilsalicilna kiselina (ASK): lek Xepar se primenjuje istovremeno sa ASK. Iako je moguća farmakodinamska interakcija sa ASK koja dovodi do mogućeg povećanog rizika od krvarenja, dokazi o efikasnosti i bezbednosti prasugrela potiču upravo od pacijenata koji su istovremeno lečeni sa ova dva leka.

Heparin: pojedinačna intravenska bolus doza nefrakcionisanog heparina (100 j./kg) nije značajno promenila inhibiciju agregacije trombocita posredovanu prasugrelom. Takođe, prasugrel nije značajno promenio uticaj heparina na parametre koagulacije. Prema tome, oba leka se mogu primenjivati istovremeno. Moguć je povećani rizik od krvarenja kada se lek Xepar i heparin primenjuju istovremeno.

Statini: atorvastatin (80 mg na dan) nije promenio farmakokinetiku prasugrela i njegovo dejstvo na inhibiciju agregacije trombocita. Prema tome, statini koji su supstrat CYP3A ne bi trebalo da imaju uticaj na farmakokinetiku prasugrela ili njegovo dejstvo na inhibiciju agregacije trombocita.

Lekovi koji povećavaju pH u želucu: svakodnevna istovremena primena ranitidina (H_2 blokator) ili lansoprazola (inhibitor protonske pumpe) nije promenila vrednosti PIK -a i T_{max} aktivnog metabolita prasugrela, ali je smanjila C_{max} za 14%, odnosno 29%. Tokom III faze kliničkih ispitivanja, prasugrel je primenjivan nezavisno od toga da li su istovremeno primenjivani inhibitori protonske pumpe ili H_2 blokatori. Primena udarne doze prasugrela od 60 mg bez istovremene primene inhibitora protonske pumpe može imati kao posledicu brži početak dejstva.

Inhibitori CYP3A: ketokonazol (400 mg na dan), selektivni i potentni inhibitor CYP3A4 i CYP3A5, nije uticao na inhibiciju agregacije trombocita posredovanu prasugrelom ili vrednosti PIK -a i T_{max} aktivnog metabolita prasugrela, ali je smanjio C_{max} za 34% do 46%. Prema tome, CYP3A inhibitori kao što su antimikotici iz grupe azola, inhibitori proteaze HIV, klaritromicin, telitromicin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloksacin i sok od grejpfruta ne bi trebalo da imaju značajan uticaj na farmakokinetiku aktivnog metabolita.

Induktori citohroma P450: rifampicin (600 mg na dan), potentni induktor CYP3A i CYP2B6, induktor CYP2C9, CYP2C19 i CYP2C8 nije značajno promenio farmakokinetiku prasugrela. Prema tome, poznati CYP3A induktori kao što su rifampicin, karbamazepin i drugi induktori citohroma P 450 ne bi trebalo da imaju značajan uticaj na farmakokinetiku aktivnog metabolita.

Uticaj leka Xepar na druge lekove

Digoksin: prasugrel nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku digoksina.

Lekovi koji se metabolišu preko CYP2C9: prasugrel nije inhibirao CYP2C9, pa ni farmakokinetiku S-varfarina. Zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, varfarin i lek Xepar treba primenjivati istovremeno sa oprezom (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji se metabolišu preko CYP2B6: prasugrel je slab inhibitor CYP2B6. Kod zdravih osoba, prasugrel je za 23% smanjio izloženost hidroksibupropionu, metabolitu bupropiona koji se metaboliše putem CYP2B6. Ovaj uticaj je verovatno od kliničkog značaja samo u slučaju kada se prasugrel istovremeno primenjuje sa lekovima za koje je CYP2B6 jedini enzimski supstrat i imaju malu terapijsku širinu (npr. ciklofosamid, efavirenz).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu sprovedene kliničke studije kod trudnica ili dojilja.

Trudnoća

Ispitivanja na laboratorijskim životinjama ne ukazuju na direktan štetni uticaj na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Zbog toga što ispitivanja reproduktivne toksikosti kod životinja nisu uvek predvidiva u odnosu na humanu populaciju, lek Xepar

treba primenjivati u toku trudnoće samo ukoliko potencijalna korist za majku prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se prasugrel izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se prasugrel izlučuje putem mleka. Primena prasugrela tokom dojenja se ne preporučuje.

Plodnost

Prasugrel nije imao uticaj na plodnost mužjaka i ženki pacova pri primeni oralnih doza i do 240 puta većih od preporučenih dnevnih doza održavanja kod ljudi (zasnovano na mg/m²).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Očekuje se da lek Xepar nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost primene leka kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji je procenjivana u jednoj studiji kontrolisanoj klopidogrelom (TRITON) u kojoj je 6741 pacijent lečen prasugrelom (60 mg udarna doza i 10 mg jednom dnevno doza održavanja) sa medijanom trajanja od 14,5 meseci (5802 pacijenta su bila na terapiji preko 6 meseci, 4136 pacijenata su bili na terapiji preko 1 godine). Procenat pacijenata kod kojih je prekinuta terapija zbog neželjenih događaja je bio 7,2% kod onih koji su primali prasugrel i 6,3% kod onih koji su primali klopidogrel. Od ovih neželjenih događaja, krvarenje je bila najčešća neželjena reakcija, u slučaju oba leka, a bilo je razlog prekida primene leka (2,5% za prasugrel, a 1,4% za klopidogrel).

Krvarenje

Krvarenje koje nije povezano sa hirurškom revaskularizacijom miokarda (engl. coronary artery bypass graft, CABG)

U TRITON studiji, učestalost pacijenata koji su imali krvarenje koje nije bilo povezano sa CABG je navedena u Tabeli 1. Incidencija većih krvarenja (prema TIMI – engl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction* kriterijumu) koja nisu povezana sa CABG, uključujući opasna po život i sa smrtnim ishodom, kao i manjih krvarenja (prema TIMI kriterijumu) je bila statistički značajno veća kod onih ispitanika koji su bili na terapiji prasugrelom u odnosu na one na klopidogrelu, i to u grupi pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris/infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (UA/NSTEMI) kao i u populaciji svih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS). Nije bilo statistički značajnih razlika u grupi pacijenata koji su imali infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI). Najčešće mesto spontanog krvarenja je bio gastrointestinalni trakt (1,7% kod primene prasugrela i 1,3% kod primene klopidogrela); najčešća lokalizacija izazvanog krvarenja je bilo mesto arterijske punkcije (1,3% kod primene prasugrela i 1,2% kod primene klopidogrela).

Tabela 1: Incidencija krvarenja koje nije povezano sa CABG^a (% pacijenata)

Dogadjaj	Svi pacijenti sa AKS		UA/STEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b + ASK (N = 6741)	Klopidogrel ^b + ASK (N = 6716)	Prasugrel ^b + ASK (N = 5001)	Klopidogrel ^b + ASK (N = 4980)	Prasugrel ^b + ASK (N = 1740)	Klopidogrel ^b + ASK (N = 1736)
TIMI veliko krvarenje ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Životno ugrožavajuća ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Smrtonosni	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1

Simptomatska ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Neophodna inotropna terapija	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Neophodna hirurška intervencija	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Neophodna transfuzija (≥4 jedinice)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI manje krvarenje ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centralni određeni događaji definisani prema TIMI kriterijumima.

b Druga standardna terapija primenjivala se po potrebi.

c Bilo koja intrakranijalna hemoragija ili bilo koje klinički očigledno krvarenje udruženo sa padom koncentracije hemoglobina ≥ 5 g/dL.

d Krvarenje opasno po život je podgrupa velikog krvarenja (prema TIMI kriterijumima) i uključuje tipove krvarenja navedene u nastavku. Pacijenti mogu biti uračunati u više od jednog reda.

e ICH=intrakranijalna hemoragija (engl. *intracranial haemorrhage*).

f Klinički očigledno krvarenje udruženo sa padom koncentracije hemoglobina od ≥ 3 g/dL i < 5 g/dL.

Pacijenti ≥ 75 godina

Incidencija velikih i malih krvarenja (prema TIMI kriterijumima) koja nisu povezana sa CABG:

Uzrast	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
≥75 godina (N=1785)*	9,0% (1,0% smrtonosna)	6,9% (0,1% smrtonosna)
<75 godina (N=11672)*	3,8% (0,2% smrtonosna)	2,9% (0,1% smrtonosna)
<75 godina (N=7180)**	2,0% (0,1% smrtonosna) ^a	1,3% (0,1% smrtonosna)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
≥75 godina (N=2060) **	2,6% (0,3% smrtonosna)	3,0% (0,5% smrtonosna)

*TRITON studija kod pacijenata sa AKS podvrgnutih PCI

**TRILOGY-ACS studija kod pacijenata koji nisu podvrgnuti PCI (videti odeljak 5.1)

^a 10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela ukoliko je telesna masa < 60 kg

Pacijenti telesne mase < 60 kg

Incidencija velikih i malih krvarenja (prema TIMI kriterijumima) koja nisu povezana sa CABG:

Telesna masa	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1% (0% smrtonosna)	6,5% (0,3% smrtonosna)
≥ 60 kg (N=12672)*	4,2% (0,3% smrtonosna)	3,3% (0,1% smrtonosna)
≥ 60 kg (N=7845)**	2,2% (0,2% smrtonosna) ^a	1,6% (0,2% smrtonosna)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1,4% (0,1% smrtonosna)	2,2% (0,3% smrtonosna)

*TRITON studija kod pacijenata sa AKS podvrgnutih PCI

**TRILOGY-ACS studija kod pacijenata koji nisu podvrgnuti PCI (videti odeljak 5.1)

^a 10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela ukoliko je uzrast ≥75 godina

Pacijenti telesne mase ≥ 60 kg i uzrasta < 75 godina

Kod pacijenata telesne mase ≥ 60 kg i uzrasta < 75 godina, stopa velikih i malih krvarenja (prema TIMI kriterijumima) koji nisu povezani sa CABG je bila 3,6% u grupi koja je primala prasugrel i 2,8% u grupi koja je primala klopidogrel; dok su stope smrtonosnih krvarenja bile 0,2% uz prasugrel i 0,1% uz klopidogrel.

Krvarenje povezano sa CABG

Tokom III faze kliničkog ispitivanja, 437 pacijenata je podvrgnuto CABG intervenciji tokom studije. Od ovih pacijenata, učestalost onih koji su imali velika ili mala krvarenja (prema TIMI kriterijumima) povezana sa CABG je bila 14,1% u grupi koja je primala prasugrel i 4,5% u grupi koja je primala klopidogrel. Veći rizik za epizode krvarenja kod ispitanika na terapiji prasugrelom je perzistirao do 7 dana posle uzimanja poslednje doze ispitivanog leka. Za pacijente koji su primali tienopiridinski lek u toku 3 dana pre CABG intervencije, učestalosti velikih ili malih krvarenja prema TIMI kriterijumima su bile 26,7% (12 od 45 pacijenata) u grupi koja je primala prasugrel, u poređenju sa 5,0% (3 od 60 pacijenata) u grupi koja je primala klopidogrel. Kod pacijenata koji su primili svoju poslednju dozu tienopiridinskog leka u toku 4 do 7 dana pre CABG intervencije, učestalosti su se smanjile na 11,3% (9 od 80 pacijenata) u grupi koja je primala prasugrel i 3,4% (3 od 89 pacijenata) u grupi koja je primila klopidogrel. Više od 7 dana po obustavi leka, uočene stope krvarenja povezanih sa CABG intervencijom su bile slične između terapijskih grupa (videti odeljak 4.4).

Rizik od nastanka krvarenja povezan sa vremenom uzimanja udarne doze kod pacijenata sa NSTEMI

Tokom kliničke studije kod pacijenata sa NSTEMI (ACCOAST studija), u kojoj su pacijenti bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji tokom 2 do 48 sati posle randomizacije, oni pacijenti koji su dobijali udarnu dozu od 30 mg u proseku 4 sata pre koronarne angiografije, a zatim udarnu dozu od 30 mg u vreme PCI, imali su povećani rizik od periproceduralnog krvarenja (koje nije povezano sa CABG) i bili su bez dodatne koristi u odnosu na pacijente koji su primali udarnu dozu od 60 mg u vreme PCI intervencije (videti odeljke 4.2 i 4.4). Stope krvarenja (prema TIMI kriterijumima) koje nisu bile povezane sa CABG intervencijom kod pacijenata tokom 7 dana su bile:

Neželjena reakcija	Prasugrel pre koronarne angiografije ^a (N=2037) %	Prasugrel u vreme PCI ^a (N=1996) %
Veliko krvarenje prema TIMI ^b	1,3	0,5
Životno ugrožavajuće ^c	0,8	0,2
Smrtonosno	0,1	0,0
Simptomatska ICH ^d	0,0	0,0
Potreban inotropni lek	0,3	0,2
Potrebna hirurška intervencija	0,4	0,1
Potrebna transfuzija (≥4 jedinice)	0,3	0,1
Manje krvarenje prema TIMI ^c	1,7	0,6

^a Druge standardne terapije primenjene su po potrebi. Protokol kliničke studije je predvideo primenu acetilsalicilne kiseline za sve pacijente i dnevnu dozu održavanja prasugrela.

^b Bilo koja ICH ili klinički očigledno krvarenje udruženo sa padom koncentracije hemoglobina ≥ 5 g/dL.

^c Životno ugrožavajuće krvarenje je podgrupa velikih krvarenja (prema TIMI kriterijumima) i uključuje tipove navedene u nastavku. Pacijenti mogu biti uračunati u više od jednog reda.

^d ICH = intrakranijalna hemoragija (engl. *intracranial haemorrhage*).

^e Klinički očigledno krvarenje udruženo sa padom koncentracije hemoglobina od ≥ 3 g/dL i < 5 g/dL.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 2 su sažeto prikazane hemoragijske i nehemoragijske neželjene reakcije u TRITON studiji ili one spontano prijavljene, klasifikovane prema učestalosti i klasi sistema organa. Učestalost je definisana na sledeći način:

veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2: Hemoragijske i nehemoragijske neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija		Trombocitopenija	Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) - videti odeljak 4.4
Poremećaji imunskog sistema		Reakcije preosetljivosti uključujući angioedem		
Poremećaji oka		Krvarenje u oku		
Vaskularni poremećaji	Hematom			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Epistaksa	Hemoptizija		
Gastrointestinalni poremećaji	Gastrointestinalna hemoragija	Retroperitonealna hemoragija, rektalna hemoragija, prisustvo sveže krvi u stolici, gingivalno krvarenje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, ekhimoze			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Hematurija			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Hematom na mestu punkcije krvnog suda, hemoragija na mestu punkcije			
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Kontuzija	Postproceduralna hemoragija	Supkutani hematom	

Kod pacijenata sa ili bez TIA ili moždanog udara u istoriji bolesti, incidencija moždanog udara u fazi III kliničkog ispitivanja je bila sledeća (videti odeljak 4.4):

TIA ili moždani udar u istoriji bolesti	Prasugrel	Klopidogrel
Da (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Ne (N=13090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

*ICH=intrakranijalna hemoragija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje prasugrelom može dovesti do produženog vremena krvarenja i posledičnih komplikacija krvarenja. Ne postoje podaci o inverziji farmakološkog efekta prasugrela; međutim, ukoliko je neophodna brza korekcija produženog vremena krvarenja, može se razmotriti primena transfuzije trombocita i/ili drugih proizvoda krvi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin

ATC šifra: B01AC22

Mehanizam dejstva/Farmakodinamska dejstva

Prasugrel je inhibitor aktivacije i agregacije trombocita preko ireverzibilnog vezivanja svog aktivnog metabolita za ADP receptore P2Y₁₂ klase na trombocitima. Obzirom da trombociti učestvuju u procesu inicijacije i/ili evolucije trombotičkih komplikacija aterosklerotične bolesti, inhibicija funkcije trombocita može dovesti do smanjenja stope kardiovaskularnih događaja kao što su smrtni ishod, infarkt miokarda ili moždani udar.

Po primeni udarne doze od 60 mg prasugrela, inhibicija ADP indukovane agregacije trombocita počinje posle 15 minuta sa 5 mikroM ADP-a, odnosno 30 minuta sa 20 mikroM ADP-a. Maksimalna inhibicija ADP-om indukovane agregacije trombocita prasugrelom je 83% sa 5 mikroM ADP i 79% sa 20 mikroM ADP, u oba slučaja kod 89% zdravih osoba i pacijenata sa stabilnom aterosklerozom kod kojih se postiže inhibicija agregacije trombocita od najmanje 50% za 1 sat. Prasugrelom posredovana inhibicija agregacije trombocita pokazuje malu interindividualnu (9%) i intraindividualnu (12%) varijabilnost sa 5 mikroM i 20 mikroM ADP-a. Prosečna inhibicija agregacije trombocita u stanju ravnoteže je bila 74%, odnosno 69%, sa 5 mikroM ADP-a, odnosno 20 mikroM ADP-a i bila je postignuta posle 3 do 5 dana od primene 10 mg prasugrela kao doze održavanja posle primene udarne doze od 60 mg. Kod više od 98% ispitanika je došlo do $\geq 20\%$ inhibicije agregacije trombocita tokom doze održavanja.

Agregacija trombocita se postepeno vratila na početne vrednosti posle 7 do 9 dana nakon primene udarne pojedinačne doze od 60 mg prasugrela, odnosno posle 5 dana nakon prestanka primene doze održavanja u stanju ravnoteže.

Podaci u vezi prelaska sa jednog leka na drugi: Posle primene 75 mg klopidogrela jedanput na dan tokom 10 dana, 40 zdravih osoba je prešlo na prasugrel 10 mg jedanput na dan, sa udarnom dozom od 60 mg ili bez nje. Slična ili veća inhibicija agregacije trombocita je primećena sa prasugrelom. Direktnim prelaskom na udarnu dozu prasugrela od 60 mg došlo je bržeg početka inhibicije trombocita. Nakon primene udarne doze od 900 mg klopidogrela (sa acetilsalicilnom kiselinom), 56 ispitanika sa akutnim koronarnim sindromom je

bilo ili na terapiji prasugrelom u dozi od 10 mg jedanput na dan ili klopidogrelom u dozi od 150 mg jedanput na dan, tokom 14 dana, a zatim je prešlo, u narednih 14 dana ili na klopidogrel u dozi od 150 mg ili prasugrel u dozi od 10 mg. Veća inhibicija agregacije trombocita je primećena kod pacijenata koji su prešli na prasugrel 10 mg u odnosu na one koji su lečeni klopidogrelom u dozi od 150 mg. U studiji na 276 pacijenata sa AKS koji su podvrgnuti i PCI, prebacivanje sa početne udarne doze klopidogrelom od 600 mg ili placebo, primenjenih na prijemu u bolnicu, a pre koronarne angiografije, na udarnu dozu od 60 mg prasugrela primenjenog u vreme PCI, došlo je do sličnog povećanja inhibicije agregacije trombocita tokom 72 sata trajanja studije.

Klinička efikasnost i bezbednost

Akutni koronarni sindrom (AKS)

Kliničko ispitivanje III faze (TRITON) je poredilo prasugrel i klopidogrel, oba leka primenjena istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom i drugom standardnom terapijom. TRITON je bila multicentrična, internacionalna, randomizovana, dvostruko slepa studija sa paralelnim grupama i ukupno 13608 pacijenata. Pacijenti su imali AKS sa umerenim do visoko rizičnim UA, NSTEMI ili STEMI i bili podvrgnuti PCI.

Pacijenti sa UA/NSTEMI simptomima prisutnim tokom 72 sata ili STEMI simptomima prisutnim u period između 12 sati do 14 dana, su randomizovani po uvidu u anatomiju koronarnog stabla. Pacijenti sa STEMI u toku 12 sati od nastanka simptoma i planirani primarno za PCI su mogli biti randomizovani i bez ovih podataka. U slučaju svih pacijenata, udarna doza je mogla biti primenjena u bilo kom trenutku između randomizacije i 1 sata po izlasku pacijenta iz sale za kateterizaciju.

Pacijenti randomizovani da prime prasugrel (60 mg udarna doza praćena dozom od 10 mg jedanput na dan) ili klopidogrel (300 mg udarna doza praćena dozom od 75 mg jedanput na dan) su bili na terapiji sa medijanom od 14,5 meseci (najviše 15 meseci, a najmanje 6 meseci praćenja). Pacijenti su takođe dobijali i acetilsalicilnu kiselinu (75 mg do 325 mg jedanput na dan). Kao kriterijum za isključivanje u studiju je bila primena nekog tienopiridina tokom 5 dana pre početka studije. Druga vrsta terapije, kao što su heparin i GPIIb/IIIa inhibitori, su bili primenjivani prema odluci lekara. Približno 40% pacijenata (u svakoj od terapijskih grupa) su primali GPIIb/IIIa inhibitore u cilju farmakološke podrške PCI-u (nema dostupne informacije o tipu primenjenog inhibitora GPIIb/IIIa). Približno 98% pacijenata (u svakoj od ispitivanih grupa) je primalo antitrombotičke lekove (heparin, heparin male molekulske mase, bivalirudin ili druge lekove) direktno kao podrška PCI-u.

Kao parametar za merenje primarnog krajnjeg ishoda u studiji je bilo vreme do prve pojave kardiovaskularnog uzroka smrti, nesmrtonosnog infarkta miokarda ili nesmrtonosnog moždanog udara. Analiza objedinjenih parametara praćenja ishoda u celoj populaciji sa AKS (kombinovane UA/NSTEMI i STEMI kohorte) je pokazala statističku superiornost prasugrela u odnosu na klopidogrel u UA/NSTEMI kohorti ($p < 0,05$).

Celokupna populacija sa AKS-om:

prasugrel je pokazao veću efikasnost u odnosu na klopidogrel u smanjenju primarnih objedinjenih krajnjih ishoda kao i prethodno definisanih sekundarnih krajnjih ishoda, uključujući trombozu stenta (videti tabelu 3). Korist od primene prasugrela je bila primetna tokom prvih 3 dana i trajala je do kraja studije. Veća efikasnost je bila praćena povećanjem broja većih krvarenja (videti odeljke 4.4 i 4.8). Populacija pacijenata je bila 92% bele rase, 26% žena i 39% uzrasta ≥ 65 godina. Koristi od primene prasugrela su bile nezavisne od primene druge akutne i dugotrajne kardiovaskularne terapije, uključujući heparin/heparin male molekulske mase, bivalirudin, intravenske inhibitore GPIIb/IIIa, hipolipemike, beta blokatore i ACE inhibitore. Efikasnost prasugrela je bila nezavisna od doze acetilsalicilne kiseline (75 mg do 325 mg jedanput na dan). Primena oralnih antikoagulanasa, antiagregacionih lekova koji nisu ispitivani kao i hronična primena NSAIL nije bila dozvoljena u TRITON studiji. U celokupnoj populaciji sa AKS, primena prasugrela je bila udružena sa manjom incidencijom smrti usled kardiovaskularnih uzroka, nesmrtonosnih infarkta miokarda ili nesmrtonosnih moždanih udara u poređenju sa primenom klopidogrela, nezavisno od početnih karakteristika ispitivane populacije kao što su uzrast, pol, telesna masa, geografsko poreklo, primena GPIIb/IIIa inhibitora i tipa stenta. Korist je pre svega, bila usled značajnog smanjenja broja nesmrtonosnih infarkta miokarda (videti

tabelu 3). Pacijenti sa dijabetesom su imali značajno smanjenje primarnih i svih sekundarnih kombinovanih objedinjenih parametara praćenja ishoda.

Korist od primene prasugrela je bila manja kod pacijenata ≥ 75 godina u odnosu na onu zapaženu kod pacijenata < 75 godina. Pacijenti ≥ 75 godina su bili u povećanom riziku od krvarenja, uključujući i smrtonosna (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8). Pacijenti ≥ 75 godina kod kojih je korist sa primenom prasugrela bila više izražena uključuju one sa dijabetesom, STEMI, povećanim rizikom od tromboze stenta ili događajima koji se ponavljaju.

Pacijenti koji su u istoriji bolesti imali tranzitorni ishemijski napad (TIA) ili ishemijski moždani udar u periodu više od 3 meseca pre početka terapije prasugrelom nisu pokazali smanjenje primarnog objedinjenog primarnog parametra praćenja ishoda.

Tabela 3: Pacijenti sa krajnjim ishodima u primarnoj analizi TRITON studije

Krajnji ishodi	Prasugrel + ASK	Klopidogrel +ASK	Hazard ratio (HR) (95% CI)	p-vrednost
Svi slučajevi AKS	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Primarni objedinjeni krajnji ishod kardiovaskularni uzrok smrti, nesmrtonosni infarkt miokarda ili nesmrtonosni moždani udar	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Primarni individualni krajnji ishod				
smrt usled kardiovaskularnog uzroka	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
nesmrtonosni infarkt miokarda	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
nesmrtonosni moždani udar	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Primarni objedinjeni krajnji ishodi smrt usled kardiovaskularnog uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda ili nesmrtonosni moždani udar	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
smrt usled kardiovaskularnog uzroka	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
nesmrtonosni infarkt miokarda	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
nesmrtonosni moždani udar	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
STEMI	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Primarni objedinjeni krajnji ishodi smrt usled kardiovaskularnog uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda ili nesmrtonosni moždani udar	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
smrt usled kardiovaskularnog uzroka	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
nesmrtonosni infarkt miokarda	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
nesmrtonosni moždani udar	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

U celokupnoj populaciji sa AKS, analiza svakog sekundarnog parametra praćenja ishoda je pokazala značajnu korist ($p < 0,001$) od primene prasugrela u odnosu na klopidogrel. Ovo je uključivalo sigurnu ili verovatnu trombozu stenta na kraju studije (0,9% prema 1,8%; HR (engl. *Hazard ratio*) 0,498; interval pouzdanosti 0,364; 0,683); smrt usled kardiovaskularnog uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda ili hitna revaskularizacija ciljnog krvnog suda do 30 dana (5,9% prema 7,4%; HR 0,784; interval pouzdanosti 0,688; 0,894); smrt zbog bilo kog uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda ili nesmrtonosni moždani udar do kraja studije (10,2% prema 12,1%; HR 0,831; interval pouzdanosti 0,751, 0,919); smrt usled kardiovaskularnog

uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda, nesmrtonosni moždani udar ili rehospitalizacija zbog srčanog ishemijskog događaja do kraja studije (11,7% prema 13,8%; HR 0,838; interval pouzdanosti 0,762; 0,921). Analiza svih uzroka smrti nije pokazala bilo koju značajnu razliku između prasugrela i klopidogrela u ukupnoj populaciji sa AKS (2,76% prema 2,90%), u UA/NSTEMI populaciji (2,58% prema 2,41%) i u STEMI populaciji (3,28% prema 4,31%).

Primena prasugrela je bila udružena sa smanjenjem tromboze stenta od 50% tokom perioda praćenja od 15 meseci. Smanjenje tromboze stenta sa prasugrelom je primećena i na početku i posle više 30 dana i za stentove neobložene lekom (engl. *metal bare stent*) kao i za one koji izlučuju lek (engl. *drug eluting stent*).

U analizi pacijenata koji su preživeli ishemijski događaj, prasugrel je bio udružen sa smanjenjem incidencije naknadnog razvoja događaja obuhvaćenih primarnim parametrima praćenja ishoda (7,8% za prasugrel prema 11,9% za klopidogrel).

Iako je krvarenje bilo povećano primenom prasugrela, analiza objedinjenih parametara praćenja ishoda: smrti usled bilo kog uzroka, nesmrtonosnih infarkta miokarda, nesmrtonosnih moždanih udara i velikih krvarenja (prema TIMI kriterijumima) koja nisu bila povezana sa CABG, je pokazala da je prasugrel efikasniji u odnosu na klopidogrel (HR 0,87; 95% interval pouzdanosti 0,79 do 0,95; $p = 0,004$). U TRITON studiji, na svakih 1000 pacijenata koji su dobijali prasugrel, bilo je 22 pacijenta manje sa infarktom miokarda i 5 pacijenata više sa velikim krvarenjem (prema TIMI kriterijumima) koje nije bilo povezano sa CABG, u odnosu na pacijente koji su lečeni klopidogrelom.

Rezultati farmakodinamske/farmakogenomske studije u Aziji na 720 pacijenata, sa AKS kod kojih je rađena PCI su pokazali da su veće nivoe inhibicije trombocita dostignute sa prasugrelom u odnosu na klopidogrel i da je udarna doza od 60 mg prasugrela sa dozom održavanja od 10 mg odgovarajući terapijski režim kod pacijenata azijskog porekla koji su imali telesnu masu od najmanje 60 kg i bili mlađi od 75 godina (videti odeljak 4.2).

Tokom kliničke studije koja je trajala 30 meseci (TRILOGY-ACS) na 9326 pacijenata sa UA/NSTEMI AKS koji su medicinski zbrinuti bez revaskularizacije (neodobrena indikacija), prasugrel nije značajno smanjio učestalost objedinjenih parametara praćenja ishoda: smrti zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkta miokarda ili moždanog udara, u odnosu na klopidogrel. Stope velikih krvarenja (prema TIMI kriterijumima) (uključujući po život opasnu, smrtonosnu i intrakranijalnu hemoragiju) su bile slične kod pacijenata lečenih prasugrelom i onih lečenih klopidogrelom. Pacijenti ≥ 75 godina ili oni sa manje od 60 kg ($N=3022$) su bili randomizovani da dobijaju 5 mg prasugrela. Kao i kod pacijenata uzrasta < 75 godina i telesne mase ≥ 60 kg koji su bili na terapiji sa 10 mg prasugrela, nije bilo razlike između 5 mg prasugrela i 75 mg klopidogrela u pogledu kardiovaskularnih ishoda. Stope velikih krvarenja su bile slične kod pacijenata lečenih sa 5 mg prasugrela i onih na terapiji sa 75 mg klopidogrela. Doza od 5 mg prasugrela je omogućila veći antitrombotični efekat nego klopidogrel 75 mg. Prasugrel treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata ≥ 75 godina i kod pacijenata telesne mase < 60 kg (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8).

Tokom studije koja je trajala 30 dana (ACCOAST) na 4033 pacijenta sa NSTEMI i sa povišenim troponinom, koji su bili zakazani za koronarnu angiografiju praćenu PCI tokom 2 do 48 sati posle randomizacije, ispitanici koji su primali udarnu dozu od 30 mg prasugrela u proseku 4 sata pre koronarne angiografije, a zatim dozu održavanja od 30 mg u vreme PCI ($N=2037$) imali su povećani rizik od periproceduralnog krvarenja koje nije bilo povezano sa CABG i bez dodatne koristi u odnosu na pacijente koji su primali udarnu dozu od 60 mg u vreme sprovođenja PCI ($N=1996$). Specifično, prasugrel nije značajno smanjio učestalost objedinjenih parametara praćenja ishoda: smrti usled kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda, moždanog udara, hitne revaskularizacije ili neophodnu primenu inhibitora glikoproteina (GP)IIb/IIIa tokom 7 dana od randomizacije, kod ispitanika koji su primali prasugrel pre koronarne angiografije u odnosu na pacijente koji su primali punu udarnu dozu prasugrela u vreme PCI. Stopa glavnih bezbednosnih parametara za sva TIMI velika krvarenja (CABG i ne-CABG događaji) tokom 7 dana od randomizacije kod svih pacijenata na terapiji je bila značajno veća kod ispitanika koji su dobijali prasugrel pre koronarne angiografije u odnosu na pacijente koji su primali punu udarnu dozu prasugrela u vreme PCI. Prema tome, kod UA/NSTEMI pacijenata, kod kojih je koronarna angiografija sprovedena u toku 48 sati po prijemu, udarnu dozu leka treba primeniti u vreme PCI (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Studija TADO bilo je ispitivanje faze III u kojem se ispitivala primena prasugrela (n=171) u poređenju sa placebo (n=170) u terapiji anemije srpastih ćelija za smanjenje vazookluzivne krize kod pacijenata uzrasta od 2 godine do manje od 18 godina. Ispitivanje nije postiglo nijedan od primarnih ni sekundarnih parametara praćenja ishoda. Sveukupno, nisu utvrđeni novi bezbednosni nalazi za monoterapiju prasugrelom u ovoj populaciji pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Prasugrel je prolek koji se brzo metaboliše *in vivo* do aktivnog metabolita i neaktivnih metabolita. Izloženost aktivnom metabolitu (PIK) pokazuje umerenu do malu interindividualnu (27%) i intraindividualnu (19%) varijabilnost. Farmakokinetika prasugrela je slična kod zdravih osoba, pacijenata sa stabilnom aterosklerozom i pacijenata koji se podvrgavaju PCI.

Resorpcija

Resorpcija i metabolizam prasugrela su brzi, sa najvećom koncentracijom u plazmi (C_{max}) aktivnog metabolita koja se javlja za oko 30 minuta. Izloženost aktivnom metabolitu (PIK) se povećava proporcionalno u okviru terapijskog doznog intervala. U studiji na zdravim osobama, na PIK aktivnog metabolita nije uticalo uzimanje obroka sa visokim sadržajem masti i kalorija, ali je C_{max} bio smanjen za 49%, a vreme do postizanja C_{max} (T_{max}) je bilo povećano za 0,5 do 1,5 sat. Prasugrel je bio primenjivan nezavisno od obroka u TRITON studiji. Prema tome, prasugrel se može primenjivati nezavisno od obroka; međutim, primena udarne doze prasugrela našte može uticati na brži početak dejstva leka (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Vezivanje aktivnog metabolita za humani serumski albumin (4% puferovani rastvor) je 98%.

Biotransformacija

Prasugrel se ne može otkriti u plazmi posle oralne primene. Brzo se hidrolizuje u crevima do tiolaktona, koji se zatim konvertuje u aktivni metabolit u jednom koraku preko citohroma P450, primarno preko CYP3A4 i CYP2B6 i u manjoj meri preko CYP2C9 i CYP2C19. Aktivni metabolit se dalje metaboliše do dva inaktivna jedinjenja putem S-metilacije ili konjugacije sa cisteinom.

Kod zdravih osoba, pacijenata sa stabilnom aterosklerozom i pacijenata sa AKS koji primaju prasugrel, nije bilo značajnog efekta na farmakokinetiku leka ili sposobnost inhibicije agregacije trombocita u slučaju genetske varijacije CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ili CYP2C19.

Eliminacija

Oko 68% doze prasugrela se eliminiše preko urina i 27% preko fecesa, kao inaktivni metaboliti. Aktivni metabolit ima terminalno poluvreme eliminacije od oko 7,4 sati (opseg 2 do 15 sati).

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Starije osobe:

u studiji na zdravim osobama uzrasta između 20 do 80 godina, uzrast nije imao značajan efekat na farmakokinetiku prasugrela ili njegovu inhibiciju agregacije trombocita. U velikoj kliničkoj studiji III faze, prosečna procenjena izloženost (PIK) aktivnog metabolita je bila 19% veća kod veoma starih pacijenata (≥ 75 godina) u odnosu na ispitanike < 75 godina. Prasugrel treba oprezno primenjivati kod pacijenata ≥ 75 godina zbog potencijalnog rizika od krvarenja u ovoj populaciji (videti odeljke 4.2 i 4.4). U studiji na ispitanicima sa stabilnom aterosklerozom, srednja vrednost PIK aktivnog metabolita kod pacijenata ≥ 75 godina koji su uzimali 5 mg prasugrela je bio oko polovine vrednosti u odnosu na onaj kod pacijenata < 65 godina koji su uzimali 10 mg prasugrela i antitrombocitni efekat doze od 5 mg je bio smanjen ali ne i inferioran u odnosu na 10 mg.

Oštećenje funkcije jetre:

nije neophodno podešavanje doze kod pacijenata sa blago do umereno oštećenom funkcijom jetre (*Child Pugh* klasa A i B). Farmakokinetika prasugrela i njegova inhibicija agregacije trombocita su bile slične kod osoba sa blago do umereno oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave osobe. Farmakokinetika i farmakodinamika prasugrela kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre nije ispitivana. Prasugrel se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega:

nije neophodno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, uključujući pacijente u završnoj fazi bubrežne bolesti. Farmakokinetika prasugrela i njegova inhibicija agregacije trombocita su slične kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR $30 < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) i zdravih osoba. Prasugrelom posredovana inhibicija agregacije trombocita je takođe bila slična kod pacijenata u završnoj fazi bubrežne bolesti kojima je bila neophodna hemodijaliza u odnosu na zdrave osobe, iako su C_{max} i PIK aktivnog metabolita bili smanjeni za 51%, odnosno 42%, kod pacijenata u završnoj fazi bubrežne bolesti.

Telesna masa:

prosečna izloženost (PIK) aktivnog metabolita prasugrela je oko 30 do 40% veća kod zdravih osoba i pacijenata sa telesnom masom $< 60 \text{ kg}$ u odnosu na one sa telesnom masom $\geq 60 \text{ kg}$. Prasugrel treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa telesnom masom $< 60 \text{ kg}$ zbog potencijalnog rizika od krvarenja u ovoj populaciji (videti odeljak 4.4). U studiji na ispitanicima sa stabilnom aterosklerozom, srednja vrednost PIK aktivnog metabolita kod pacijenata $< 60 \text{ kg}$ koji su uzimali 5 mg prasugrela je bila 38% manja nego kod pacijenata $\geq 60 \text{ kg}$ koji su uzimali 10 mg prasugrela i antitrombocitni efekat doze od 5 mg je bio sličan onome pri primeni doze od 10 mg.

Etnička pripadnost:

u kliničko farmakološkim ispitivanjima, posle prilagođavanja u pogledu telesne mase, PIK aktivnog metabolita je bio oko 19% veći kod osoba iz Kine, Japana i Koreje u odnosu na pripadnike bele rase, posebno se to odnosilo na veću izloženost kod osoba iz Azije sa telesnom masom $< 60 \text{ kg}$. Nema razlike u izloženosti kod osoba iz Kine, Japana i Koreje. Izloženost kod osoba poreklom iz Afrike i Latinske Amerike je bila slična kao kod osoba bele rase. Ne preporučuje se podešavanje doze samo na osnovu etničke pripadnosti.

Pol:

kod zdravih osoba i pacijenata, farmakokinetika prasugrela je slična kod osoba muškog i ženskog pola.

Pedijatrijska populacija:

farmakokinetika i farmakodinamika prasugrela nisu procenjivane u pedijatrijskoj populaciji (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala ili reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Efekti u pretkliničkim studijama su primećeni samo pri izloženosti leku koja je procenjena dovoljno većom od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primenu.

Studije toksičnosti na embriofetalni razvoj kod pacova i kunića nisu pružile dokaze o malformacijama koje bi bile posledica primene prasugrela. Pri primeni veoma velikih doza (> 240 puta većim od preporučene dnevne doze održavanja kod ljudi na osnovu mg/m^2) koje su izazvale efekte na maternalnu telesnu masu i/ili unos hrane, došlo je i do blagog smanjenja telesne mase okota (u odnosu na kontrolnu grupu). U prenatalnim i postnatalnim studijama kod pacova, primena leka kod majki nije imala efekat na ponašanje ili reproduktivni razvoj okota u dozama do 240 puta većim od preporučenih dnevnih doza održavanja kod ljudi (na osnovu mg/m^2).

Nije primećena pojava tumora izazvanih lekom tokom 2-godišnje studije na pacovima sa izloženostima prasugrelu koje su bile i 75 puta veće od preporučenih terapijskih izloženosti kod ljudi (zasnovano na izloženosti u plazmi aktivnog i glavnih cirkulišućih metabolita). Kod miševa koji su bili izloženi tokom 2 godine velikim dozama (> 75 puta izloženosti kod ljudi), registrovana je povećana incidencija tumora (hepatocelularni adenomi) ali se smatra da je to posledica prasugrelom uzrokovane enzimske indukcije. Ova povezanost tumora jetre i lekom izazvane enzimske indukcije, koja je specifična kod glodara, je dobro dokumentovana u literaturi. Povećanje broja tumora jetre primenom prasugrela kod miševa se ne smatra relevantnim rizikom za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Xepar, 5 mg, film tablete

Jezgro

- manitol
- maltodekstrin DE 14
- laktoza, monohidrat
- celuloza, mikrokristalna
- hipromeloza
- krospovidon (tip B)
- magnezijum-stearat

Film obloga

- hipromeloza (E 464)
- laktoza, monohidrat
- triacetin
- titan-dioksid (E 171)
- gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172)

Xepar, 10 mg, film tablete

Jezgro

- manitol
- maltodekstrin DE 14
- laktoza, monohidrat
- celuloza, mikrokristalna
- hipromeloza
- krospovidon (tip B)
- magnezijum-stearat

Film obloga

- hipromeloza (E 464)
- laktoza, monohidrat
- triacetin
- titan-dioksid (E 171)
- gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172)
- gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Al/PVC-Al blister sa 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenju količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac
Republika Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Xepar, film tablete, 30 x (5mg): 515-01-01185-17-001

Xepar, film tablete, 30 x (10mg): 515-01-01187-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 21.11.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2018.