

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Eliskardia[®], 5 mg, film tablete
Eliskardia[®], 10 mg, film tablete
INN: prasugrel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Eliskardia, 5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg prasugrela.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 1,5 mg laktoze.

Jedna film tableta sadrži 0,28 mg natrijuma.

Eliskardia, 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg prasugrela.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 3,0 mg laktoze.

Jedna film tableta sadrži 0,56 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Eliskardia, 5 mg, film tablete

Svetlo smeđkastožute, ovalne, bikonveksne film tablete, dimenzija 8,5 mm × 4,5 mm.

Eliskardia, 10 mg, film tablete

Ružičaste, ovalne, blago bikonveksne film tablete, dimenzija 10,5 mm × 5,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Eliskardia, primenjen istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom, indikovano je kod prevencije aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (tj. nestabilna angina, infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta [engl. *unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction*, UA/NSTEMI] ili infarkt 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

Primenu leka Eliskardia treba započeti sa pojedinačnom udarnom dozom od 60 mg, a zatim nastaviti u režimu 10 mg jednom dnevno. Kod UA/NSTEMI pacijenata, kada se koronarna angiografija sprovodi u roku od 48 sati nakon prijema, udarnu dozu treba dati tokom PCI (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1). Pacijenti koji uzimaju lek Eliskardia treba takođe da uzimaju dnevnu dozu i acetilsalicilne kiseline (75 mg do 325 mg).

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (engl. *acute coronary syndrome*, ACS) koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji, prerani prekid primene bilo kojeg antirombotičkog leka, uključujući i lek Eliskardia, može dovesti do povećanog rizika od tromboze, infarkta miokarda ili smrtnog ishoda usled osnovne bolesti pacijenta. Preporučuje se terapija do 12 meseci, osim ako prekid primene leka Eliskardia nije klinički indikovano (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pacijenti sa ≥ 75 godina starosti

Primena leka Eliskardia kod pacijenata sa ≥ 75 godina starosti se uopšteno ne preporučuje. Ako nakon pažljivog razmatranja koristi i rizika (videti odeljak 4.4), lekar koji propisuje lek smatra da je ova terapija neophodna kod pacijenata u starosnoj grupi ≥ 75 godina, onda bi nakon udarne doze od 60 mg, treba propisati smanjenu dozu održavanja od 5 mg. Pacijenti sa ≥ 75 godina starosti imaju veću osetljivost na krvarenje i veću izloženost aktivnom metabolitu prasugrela (videti odeljke 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacijenti sa telesnom masom < 60 kg

Primenu leka Eliskardia treba započeti sa pojedinačnom udarnom dozom od 60 mg, a zatim nastaviti u režimu 5 mg jednom dnevno. Ne preporučuje se doza održavanja od 10 mg. To je zbog povećanja izloženosti aktivnom metabolitu prasugrela i povećanog rizika od krvarenja kod pacijenata sa telesnom masom < 60 kg kada se daje u dozi od 10 mg jednom dnevno u poređenju sa pacijentima ≥ 60 kg (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i pacijente sa terminalnim stadijumom bolesti bubrega (videti odeljak 5.2). Terapijsko iskustvo sa pacijentima koji imaju oštećenje funkcije bubrega je ograničeno (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije neophodno prilagođavanje doze kod osoba sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa A i B) (videti odeljak 5.2). Terapijsko iskustvo sa pacijentima koji imaju blagi ili umereni poremećaj funkcije jetre je ograničeno (videti odeljak 4.4). Primena leka Eliskardia je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa C).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Eliskardia za decu mlađu od 18 godina nisu utvrđene. Dostupni su samo ograničeni podaci kod dece sa anemijom srpastih ćelija (videti odeljak 5.1).

Način primene

Za oralnu upotrebu. Lek Eliskardia može da se uzima sa hranom ili bez nje. Primena udarne doze od 60 mg prasugrela na prazan stomak, može da obezbedi najbrži 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 III fazi kliničkog ispitivanja (TRITON) osnovni kriterijum za izuzimanje uključivao je povećani rizik od krvarenja, anemiju, trombocitopeniju, patološke intrakranijalne nalazi u istoriji bolesti. Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromima koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji, a koji su bili na terapiji prasugrelom i acetilsalicilnom kiselinom, javio se povećani rizik od većih i manjih krvarenja, prema sistemu klasifikacije TIMI. Zbog toga bi primenu leka Eliskardia kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja trebalo razmotriti samo kada se smatra da su korisna dejstva na prevenciju ishemijskih događaja važnija od rizika od ozbiljnih krvarenja. Ovo se pre svega odnosi na pacijente:

- sa ≥ 75 godina starosti (videti u nastavku),
- sa sklonošću ka krvarenju (npr. usled nedavne traume, nedavne hirurške intervencije, nedavnog ili rekurentnog gastrointestinalnog krvarenja ili aktivnog peptičkog ulkusa),
- sa telesnom masom < 60 kg (videti odeljke 4.2 i 4.8). Kod ovih pacijenata se ne preporučuje primena doza održavanja od 10 mg. Treba koristiti dozu održavanja od 5 mg,
- koji istovremeno primaju lekove koji mogu da povećaju rizik od krvarenja, uključujući oralne antiikoagulanse, klopidoarel, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) i fibrinolitike.

Kod pacijenata sa aktivnim krvarenjem kod kojih je potrebno poništavanje farmakoloških dejstava leka Eliskardia, može biti pogodna transfuzija trombocita.

Primena leka Eliskardia kod pacijenata ≥ 75 godina se generalno ne preporučuje i treba je oprezno sprovoditi, nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika lekara koji propisuje lek za svakog pojedinačnog pacijenta, pod uslovom da je korist od prevencije ishemijskih događaja veća od rizika od ozbiljnih krvarenja. U kliničkom ispitivanju 3. faze ovi pacijenti su imali veći rizik od krvarenja, uključujući fatalna krvarenja, u poređenju sa pacijentima < 75 godina. Ako se propiše, treba koristiti manju dozu održavanja od 5 mg. 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 terminalni stadijum oboljenja bubrega) i kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod ovih pacijenata može postojati povećani rizik od krvarenja. Zbog toga bi prasugrel kod ovih pacijenata trebalo pažljivo primenjivati.

Pacijente treba upozoriti da će biti potrebno više vremena nego obično za zaustavljanje krvarenja kada uzimaju prasugrel (u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom) i savetovati ih da svom lekaru prijave svako neuobičajeno krvarenje (mesto ili trajanje).

Rizik od krvarenja povezan sa trenutkom primene udarne doze kod NSTEMI pacijenata

U kliničkim ispitivanjima sa NSTEMI pacijentima (studija ACCOAST), u kojem su pacijenti bili na rasporedu za koronarnu angiografiju u roku od 2 sata do 48 sati nakon randomizacije, udarna doza prasugrela, data u proseku 4 sata pre koronarne angiografije, povećala je rizik od većih i manjih periproceduralnih krvarenja u poređenju sa udarnom dozom prasugrela datom tokom PCI. Zato, kod UA/NSTEMI pacijenata, kada se koronarna angiografija sprovodi u roku od 48 sati nakon prijema, udarnu dozu treba dati tokom PCI (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

Hirurška intervencija

Pacijente treba savetovati da obaveste lekare i stomatologe pre zakazivanja bilo koje hirurške intervencije ukoliko uzimaju prasugrel, kao i pre uzimanja novog leka. Ukoliko pacijenta očekuje zakazana operacija, i antitrombotički efekat nije poželjan, primenu leka Eliskardia treba obustaviti najmanje 7 dana pre operacije. Povećana učestalost (trostruko) i jačina krvarenja mogu se dogoditi kod pacijenata podvrgnutih hirurškoj revaskularizaciji miokarda (engl. *coronary artery bypass grafting*, CABG) u toku 7 dana od obustave primene prasugrela (videti odeljak 4.8). Odnos koristi i rizika primene prasugrela treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih nije definisana anatomska struktura koronarnih krvnih sudova i moguća je hitna CABG.

Preosetljivost uključujući angioedem

Prijavljene su reakcije preosetljivosti uključujući angioedem kod pacijenata koji su dobijali prasugrel, uključujući i pacijente sa istorijom reakcija preosetljivosti na klopidoogrel. Savetuje se praćenje znakova preosetljivosti kod pacijenata sa poznatom alergijom na tienopiridine (videti odeljak 4.8).

Trombotička trombocitopenijska purpura (TTP)

Tokom primene prasugrela prijavljeni su slučajevi TTP-a. TTP je ozbiljno stanje i zahteva hitno lečenje.

Morfin i drugi opiodi

Smanjena efikasnost prasugrela uočena je kod pacijenata koji su istovremeno uzimali prasugrel i morfin (videti odeljak 4.5).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Eliskardia sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek. Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Varfarin:

Nije ispitivana istovremena primena prasugrela sa derivatima kumarina, osim varfarina. Zbog potencijalnog povećanog rizika od krvarenja, istovremena primena varfarina (ili drugih derivata kumarina) i prasugrela se mora oprezno vršiti (videti odeljak 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL):

Istovremena primena prasugrela u kombinaciji sa hroničnom upotrebom lekova iz grupe NSAIL nije ispitivana. Zbog potencijalno povećanog rizika od krvarenja, istovremena primena leka Eliskardia u kombinaciji sa hroničnom primenom lekova iz grupe NSAIL (uključujući i COX-2 inhibitore) mora se oprezno vršiti (videti odeljak 4.4).

Lek Eliskardia se može primenjivati istovremeno sa lekovima koji se metabolišu preko enzima citohrom P450 (uključujući statine) ili lekovima koji su induktori ili inhibitori enzima citohrom P450. Lek Eliskardia se, takođe, može istovremeno primenjivati sa acetilsalicilnom kiselinom, heparinom, digoksinom i lekovima koji povećavaju pH vrednost u želucu, uključujući i inhibitore protonske pumpe i blokatore H₂. Iako nije ispitivano u posebnim studijama interakcija, prasugrel je bio istovremeno primenjen sa heparinom male molekularne mase, bivalirudinom i inhibitorima GP IIb/IIIa (nema dostupnih informacije u vezi sa tipom GP IIb/IIIa inhibitora koji su korišćeni) u III fazi kliničkog ispitivanja, bez dokaza o klinički značajnim neželjenim interakcijama.

Dejstva drugih lekova na lek Eliskardia

Acetilsalicilna kiselina:

Lek Eliskardia je namenjen za istovremenu primenu sa acetilsalicilnom kiselinom. Iako je moguće da farmakodinamska interakcija sa acetilsalicilnom kiselinom dovodi do povećanog rizika od krvarenja, potvrda efikasnosti i bezbednosti prasugrela dolazi od pacijenata koji su istovremeno lečeni acetilsalicilnom kiselinom.

Heparin:

Pojedinačna intravenska bolus doza nefrakcionisanog heparina (100 j./kg) nije značajno izmenila efekat prasugrela na inhibiciju agregacije trombocita. Isto tako, prasugrel nije značajnije izmenio dejstvo heparina na parametre koagulacije. Dakle, ova dva leka se mogu istovremeno primenjivati. Moguć je povećani rizik od krvarenja kada se lek Eliskardia primenjuje istovremeno sa heparinom.

Statini:

Atorvastatin (80 mg dnevno) nije izmenio farmakokinetiku prasugrela niti njegov efekat na inhibiciju agregacije trombocita. Prema tome, ne očekuje se da statini, koji su supstrati CYP3A, imaju uticaja na farmakokinetiku prasugrela niti na njegov efekat na inhibiciju agregacije trombocita.

Lekovi koji povećavaju pH vrednost u želucu:

Istovremena svakodnevna primena ranitidina (blokator H₂) ili lansoprazola (inhibitor protonske pumpe) nije izmenila PIK i T_{max} vrednosti aktivnog metabolita prasugrela, ali je smanjila C_{max} za 14%, odnosno 29%. U III fazi kliničkog ispitivanja, prasugrel je bio primenjivan bez obzira na istovremenu primenu inhibitora protonske pumpe ili blokatora H₂. Primena udarne doze prasugrela od 60 mg bez istovremene primene inhibitora protonske pumpe može da obezbedi najbrži početak dejstva.

Inhibitori CYP3A:

Ketokonazol (400 mg dnevno), selektivni i snažni inhibitor CYP3A4 i CYP3A5, nije uticao na inhibiciju agregacije trombocita posredovanu prasugrelom niti na vrednosti PIK i T_{max}, aktivnog metabolita prasugrela, ali je smanjio vrednost C_{max} za 34% do 46%. Stoga se ne očekuje da inhibitori CYP3A kao što su azolni antimikotici, inhibitori HIV proteaze, klaritromicin, telitromicin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloksacin i sok od grejpfruta imaju značajno dejstvo na farmakokinetiku aktivnog metabolita.

Induktori citohroma P450:

Rifampicin (600 mg dnevno), snažan induktor CYP3A i CYP2B6 i induktor CYP2C9, CYP2C19 i CYP2C8, nije značajno izmenio farmakokinetiku prasugrela. Ne očekuje se da poznati induktori CYP3A kao što je rifampicin, karbamazepin i drugi induktori citohroma P450 imaju značajnije dejstvo na farmakokinetiku aktivnog metabolita.

Morfin i drugi opioidi:

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su koristili morfin uočena je odložena i smanjena izloženost oralnim inhibitorima P2Y₁₂, uključujući prasugrel i njegov aktivni metabolit. Ova interakcija može biti povezana sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom i može se primenjivati na druge opioide. Klinički značaj je nepoznat, ali podaci ukazuju na mogućnost smanjenja efikasnosti prasugrela kod pacijenata koji su istovremeno uzimali prasugrel i morfin. Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, kod kojih se morfin ne može zadržati a brza inhibicija P2Y₁₂ se smatra ključnom, može se razmotriti upotreba parenteralnog inhibitora P2Y₁₂.

Uticaj leka Eliskardia na dejstvo drugih lekova

Digoksin:

Prasugrel nije imao klinički značajan uticaj na farmakokinetiku digoksina.

Lekovi koje metaboliše CYP2C9:

Prasugrel nije inhibirao CYP2C9 zato što nije imao uticaja na farmakokinetiku S-varfarina. Istovremena primena varfarina i leka Eliskardia mora da se sprovodi oprezno zbog potencijalno povećanog rizika od krvarenja (videti odeljak 4.4).

Lekovi koje metaboliše CYP2B6:

Prasugrel je slab inhibitor CYP2B6. Kod zdravih ispitanika, prasugrel je smanjio izloženost hidroksibupropionu, metabolitu bupropiona koji nastaje posredstvom CYP2B6 za 23%. Ovo dejstvo verovatno ima klinički značaj samo kada se prasugrel primenjuje istovremeno sa lekovima kojima je CYP2B6 jedini metabolički put i koji imaju malu terapijsku širinu (npr. ciklofosamid, efavirenz).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu sprovedene kliničke studije sa trudnicama ili majkama koje doje.

Trudnoća

Studije na životinjama nisu pokazale direktna dejstva kada je u pitanju trudnoća, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Lek Eliskardia treba primenjivati tokom trudnoće samo ako potencijalna korist za majku prevazilazi potencijalni rizik za fetus, jer ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama ne mogu uvek da predvide odgovor kod ljudi.

Dojenje

Nije poznato da li se prasugrel izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Studije na životinjama su pokazale da se prasugrel izlučuje u mleko majke. Upotreba prasugrela se ne preporučuje tokom dojenja.

Plodnost

Prasugrel nije imao dejstva na plodnost kod mužjaka i ženki pacova pri oralnim dozama koje su dale 240 puta veću izloženost od preporučene dnevne doze održavanja kod ljudi (na osnovu mg/m²).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su podvrgnuti PCI bila je procenjivana u studiji kontrolisanoj klopidogrelom (TRITON) u kojoj je 6741 pacijenata lečeno prasugrelom (udarna doza od 60 mg i doza održavanja od 10 mg jednom dnevno) sa medijanom trajanja od 14,5 meseci (5802 pacijenta je lečeno preko 6 meseci, 4136 pacijenata je lečeno duže od godinu dana). Stopa prekida korišćenja ispitivanog leka zbog neželjenih događaja bila je 7,2% za prasugrel i 6,3% za klopidogrel. Od toga, krvarenje se javilo kao najčešća neželjena reakcija kod oba leka i dovelo je do prekida korišćenja ispitivanog leka (2,5% za prasugrel i 1,4% za klopidogrel).

Krvarenje

Krvarenje koje nije povezano sa koronarnim arterijskim bajpas graftom (CABG)

Učestalost pacijenata kod kojih je došlo do krvarenja koje nije bilo povezano sa CABG u ispitivanju TRITON prikazana je u Tabeli 1. Incidenca većih krvarenja (prema TIMI klasifikaciji) koja nisu bila povezana sa CABG, uključujući životno ugrožavajuća i fatalna, kao i manjih krvarenja (TIMI), bila je statistički značajno veća kod ispitanika lečenih prasugrelom u poređenju sa klopidogrelom u populacijama sa UA/NSTEMI i svim akutnim koronarnim sindromima (engl. *acute coronary syndrome*, ACS). Nije primećena značajna razlika u STEMI populaciji. Najčešće mesto spontanog krvarenja bio je gastrointestinalni trakt (stopa od 1,7% sa prasugrelom i 1,3% sa klopidogrelom). Najčešće mesto izazvanog krvarenja bilo je mesto arterijske punkcije (stopa od 1,3% sa prasugrelom i 1,2% sa klopidogrelom).

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

Događaj	Svi pacijenti sa ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b + acetilsalicilna kiselina (N= 6741)	Klopidogrel ^b + acetilsalicilna kiselina (N= 6716)	Prasugrel ^b + acetilsalicilna kiselina (N= 5001)	Klopidogrel ^b + acetilsalicilna kiselina (N= 4980)	Prasugrel ^b + acetilsalicilna kiselina (N= 1740)	Klopidogrel ^b + acetilsalicilna kiselina (N= 1736)
TIMI veća krvarenja ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Opasno po život ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Smrtonosno	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
Neophodni inotropni lekovi	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Neophodna hirurška	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2

intervencija						
Neophodna transfuzija (≥ 4 jedinice)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI manja krvarenja ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centralni određeni događaji definisani u kriterijumu ispitivane grupe za trombolizu u infarktu miokarda (TIMI)

b Korišćene su druge standardne terapije, po potrebi.

c Svako intrakranijalno krvarenje ili svako klinički očigledno krvarenje povezano sa padom hemoglobina ≥ 5 g/dL.

d Krvarenje opasno po život predstavlja podgrupu TIMI većih krvarenja i obuhvata vrste koje su nabrojane ispod.

Pacijenti mogu biti razvrstani u više redova.

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

f Klinički očigledno krvarenje povezano sa padom hemoglobina ≥ 3 g/dL, ali < 5 g/dL.

Pacijenti sa ≥ 75 godina

Stope TIMI većih i manjih krvarenja koje nisu povezane sa CABG:

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

*Studija TRITON sa ACS pacijentima podvrgnutim PCI

**Studija TRILOGY-ACS sa pacijentima koji nisu podvrgnuti PCI (videti odeljak 5.1):

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

Pacijenti sa telesnom masom < 60 kg

Stope TIMI većih i manjih krvarenja koje nisu povezane sa CABG:

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

*Studija TRITON sa ACS pacijentima podvrgnutim PCI

**Studija TRILOGY-ACS sa pacijentima koji nisu podvrgnuti PCI (videti odeljak 5.1):

^a 10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela ako imaju ≥ 75 godina

Pacijenti sa telesnom masom ≥ 60 kg i < 75 godina

Kod pacijenata sa telesnom masom ≥ 60 kg koji imaju < 75 godina, stope TIMI većih i manjih krvarenja koja nisu povezana sa CABG bile su 3,6% za prasugrel i 2,8% za klopidogrel. Stope smrtonosnog krvarenja bile su 0,2% za prasugrel i 0,1% za klopidogrel.

Krvarenje povezano sa CABG

U III fazi kliničkog ispitivanja, 437 pacijenata je podvrgnuto proceduri CABG tokom trajanja ispitivanja. Od tih pacijenata, stopa TIMI većih ili manjih krvarenja povezanih sa CABG, bila je 14,1% za grupu sa prasugrelom i 4,5% u grupi sa klopidogrelom. Veći rizik za epizode krvarenja kod ispitanika lečenih prasugrelom zadržao se i do 7 dana od najkasnije primenjene doze ispitivanog leka. Kod pacijenata koji su primali tienopiridin u roku od 3 dana pre CABG, učestalosti TIMI većih ili manjih krvarenja bile su 26,7% (12 od 45 pacijenata) u grupi sa prasugrelom, u poređenju sa 5,0% (3 od 60 pacijenata) u grupi sa klopidogrelom. Kod pacijenata koji su primili svoju poslednju dozu tienopiridina u roku od 4 do 7 dana pre CABG, učestalosti su se smanjile na 11,3% (9 od 80 pacijenata) u grupi sa prasugrelom i 3,4% (3 od 89

pacijenata) u grupi sa klopidogetrelom. Kod više od 7 dana nakon prestanka primene leka, primećene stope krvarenja povezanih sa CABG bile su slične između terapijskih grupa (videti odeljak 4.4).

Rizik od krvarenja povezan sa trenutkom primene udarne doze kod NSTEMI pacijenata

U kliničkom ispitivanju sa NSTEMI pacijentima (studija ACCOAST), u kojoj su pacijenti bili na rasporedu za koronarnu angiografiju u roku od 2 do 48 sati nakon randomizacije, pacijenti kojima je data udarna doza od 30 mg prosečno 4 sata pre koronarne angiografije, a nakon toga udarna doza od 30 mg tokom PCI imali su povećani rizik od periproceduralnog krvarenja nepovezanog sa CABG i nije bilo dodatnih korisnih dejstava u poređenju sa pacijentima koji dobili udarnu dozu od 60 mg tokom PCI (videti odeljke 4.2 i 4.4). Stope TIMI krvarenja koje nisu povezane sa CABG tokom 7 dana bile su sledeće:

Neželjena reakcija	Prasugrel pre koronarne angiografije ^a (N=2037) %	Prasugrel u vreme PCI ^a (N=1996) %
TIMI veća krvarenja ^b	1,3	0,5
Opasno po život ^c	0,8	0,2
Smrtonosno	0,1	0,0
Simptomatska ICH ^d	0,0	0,0
Neophodni inotropni lekovi	0,3	0,2
Neophodna hirurška intervencija	0,4	0,1
Neophodna transfuzija (≥ 4 jedinice)	0,3	0,1
TIMI manja krvarenja ^e	1,7	0,6

^aKorišćene su druge standardne terapije, po potrebi. Protokol kliničkog ispitivanja je predviđao da svi pacijenti dobijaju još i acetilsalicilnu kiselinu i dnevnu dozu održavanja prasugrela.

^bSvako intrakranijalno krvarenje ili svako klinički očigledno krvarenje povezano sa padom hemoglobina ≥ 5 g/dL.

^cKrvarenje opasno po život predstavlja podgrupu TIMI većih krvarenja i obuhvata vrste koje su navedene u nastavku. Pacijenti mogu biti razvrstani u više redova.

^dICH=intrakranijalna hemoragija (engl. intracranial haemorrhage).

^eKlinički očigledno krvarenje povezano sa padom hemoglobina ≥ 3 g/dL, ali < 5 g/dL.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 2 su sažeto prikazane neželjene reakcije krvarenja i one koje nisu vezane sa krvarenjem u ispitivanju TRITON, ili one koje su spontano prijavljene, klasifikovane po učestalosti i klasi sistema organa. Učestalost se definiše na sledeći način:

veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2: Hemoragijske i nehemoragijske neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	anemija		trombocitopenija	trombotička trombocitopenijska purpura (TTP) – videti odeljak 4.4
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost uključujući angioedem		
Poremećaji oka		hamoragija oka		
Vaskularni poremećaji	hematom			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni	epistaksa	hemoptizija		

<i>poremećaji</i>				
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	gastrointestinalna hemoragija	retroperitonealna hemoragija rektalna hemoragija hematohezija krvarenje desni		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	osip ekhimoza			
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	hematurija			
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	hematom na mestu uboda u krvni sud hemoragija na mestu uboda			
<i>Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije</i>	kontuzija	postproceduralna hemoragija	supkutani hematom	

Kod pacijenata sa TIA ili moždanim udarom u istoriji bolesti i kod onih bez njih, incidenca moždanog udara u III fazi kliničkog ispitivanja bila je 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 lekom Eliskardia može da dovede do produženog vremena krvarenja i posledičnih komplikacija usled krvarenja. Nisu dostupni podaci o poništavanju farmakološkog dejstva prasugrela, međutim, ako je neophodna hitna korekcija produženog vremena krvarenja, može se uzeti u obzir transfuzija trombocita i/ili drugih krvnih proizvoda.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antitrombotička sredstva, inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin
ATC šifra: B01AC22

Mehanizam dejstva/farmakodinamska dejstva

Prasugrel je inhibitor aktivacije i agregacije trombocita koji deluje putem ireverzibilnog vezivanja njegovog aktivnog metabolita za P2Y₁₂ klasu ADP receptora na trombocitima. Pošto trombociti učestvuju u inicijaciji i/ili evoluciji trombotičkih komplikacija aterosklerotskih oboljenja, inhibicija funkcije trombocita može da dovede do smanjenja stope kardiovaskularnih događaja kao što je smrt, infarkt miokarda ili moždani udar.

Nakon udarne doze od 60 mg prasugrela, inhibicija agregacije trombocita indukovana ADP receptorima javlja se za 15 minuta sa 5 µM ADP-a i za 30 minuta sa 20 µM ADP-a. Maksimalna inhibicija agregacije trombocita indukovane ADP receptorima koju vrši prasugrel je 83% sa 5 µM ADP-a i 79% sa 20 µM ADP-a, u oba slučaja, 89% zdravih ispitanika i pacijenata sa stabilnom aterosklerozom dostiže najmanje 50% inhibicije agregacije trombocita za 1 sat. Inhibicija agregacije trombocita posredovana prasugrelom ima malu varijabilnost između ispitanika (9%) kod pojedinačnih ispitanika (12%) i sa 5 µM i sa 20 µM ADP-a. Prosečna inhibicija agregacije trombocita u stanju ravnoteže bila je 74%, odnosno 69% za 5 µM ADP-a i 20 µM ADP-a i bila je dostignuta nakon 3 do 5 dana primene doze održavanja prasugrela od 10 mg kojoj je prethodila udarna doza od 60 mg. Više od 98% ispitanika je imalo inhibiciju agregacije trombocita ≥ 20% tokom primene režima održavanja.

Agregacija trombocita se postepeno vratila na početne vrednosti nakon terapije za 7 do 9 dana nakon primene pojedinačne udarne doze prasugrela od 60 mg i za 5 dana nakon prekida primene režima održavanja u stanju ravnoteže.

Podaci o prelasku sa jednog leka na drugi: Nakon primene 75 mg klopidogrela jednom dnevno tokom 10 dana, 40 zdravih ispitanika je bilo prebačeno na 10 mg prasugrela jednom dnevno, sa udarnom dozom od 60 mg ili bez nje. Sa prasugrelom je zabeležena slična ili veća inhibicija agregacije trombocita. Direktno prebacivanje na udarnu dozu prasugrela od 60 mg dovelo je do najbržeg početka inhibicije trombocita. Nakon primene udarne doze klopidogrela od 900 mg (uz acetilsalicilnu kiselinu), 56 ispitanika sa akutnim koronarnim sindromom lečeno je 14 dana ili sa 10 mg prasugrela jednom dnevno ili sa 150 mg klopidogrela jednom dnevno, a zatim su prebačeni ili na 150 mg klopidogrela ili na 10 mg prasugrela sledećih 14 dana. Veća inhibicija agregacije trombocita primećena je kod pacijenata koji su prebačeni na 10 mg prasugrela u poređenju sa onima koji su lečeni sa 150 mg klopidogrela. U ispitivanju sa 276 ACS pacijenata kojima je urađena PCI, prebacivanje sa početne udarne doze od 600 mg klopidogrela ili placeba, primenjene nakon prijema u bolnicu, pre koronarne angiografije, na udarnu dozu od 60 mg prasugrela primenjenu u vreme perkutane koronarne intervencije, dovelo je do slične povećane inhibicije agregacije trombocita tokom 72 sata koliko je trajalo ispitivanje.

Klinička efikasnost i bezbednost

Akutni koronarni sindrom (engl. *acute coronary syndrome, ACS*)

U III fazi TRITON studije poređen je prasugrel sa klopidogrelom. Oba su primenjivana istovremeno sa ASK i drugom standardnom terapijom. TRITON je bilo multicentrično, međunarodno, randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje sa paralelnim grupama u kojem je učestvovalo 13608 pacijenata. Pacijenti su imali ACS sa umerenom do visokorizičnom nestabilnom anginom (UA), NSTEMI ili STEMI i izvršena im je perkutana koronarna intervencija.

Pacijenti sa UA/NSTEMI, u roku od 72 sata od pojave simptoma, ili STEMI, od 12 sati do 14 dana od pojave simptoma, bili su randomizovani nakon upoznavanja sa koronarnom anatomijom. Pacijenti koji su imali STEMI u roku od 12 sati nakon pojave simptoma, kod kojih je planirana primarna PCI, mogli su biti randomizovani bez upoznavanja sa koronarnom anatomijom. Kod svih pacijenata udarna doza je mogla biti primenjena u bilo kom trenutku između randomizacije i sat vremena nakon napuštanja pacijenata iz sale za

kateterizaciju.

Pacijenti koji su randomizovani da primaju prasugrel (udarna doza od 60 mg praćena sa 10 mg jednom dnevno) ili klopido­gre­l (udarna doza od 300 mg praćena sa 75 mg jednom dnevno) bili su lećeni sa medijanom od 14,5 meseci (najviše 15 meseci sa praćenjem od najmanje 6 meseci). Pacijenti su takođe dobijali i ASK (75 mg do 325 mg jednom dnevno). Primena bilo kog tienopiridina u roku od 5 dana pre ukljućivanja u studiju bila je kriterijum za iskljućivanje. Druge terapije, kao što je heparin i inhibitori GPIIb/IIIa, bile su primenjivane po odluci lekara. Približno 40% pacijenata (u svakoj terapijskoj grupi) dobijalo je inhibitore GPIIb/IIIa kao podršku PCI (nisu dostupne informacije o tipu GP Iib/IIIa inhibitora koji su korišćeni). Približno 98% pacijenata (u svakoj terapijskoj grupi) direktno je dobijalo antitrombine (heparin, heparin male molekulske mase, bivalirudin ili drugi lek) kao podršku PCI.

Primarna mera ishoda ispitivanja bila je vreme do prve pojave kardiovaskularne (CV) smrti, nefatalnog infarkta miokarda (MI) ili nefatalnog moždanog udara. Analiza složenih ishoda u celoj populaciji sa ACS (kombinovane kohorte UA/NSTEMI i STEMI) predstavljala je osnovu za prikaz statistićeke superiornosti prasugrela u odnosu na klopido­gre­l u UA/NSTEMI kohorti ($p < 0,05$).

Celokupna populacija sa ACS-om

Prasugrel je pokazao superiornu efikasnost u poređenju sa klopido­gre­lom u smanjenju događaja primarnih složenih ishoda kao i unapred definisanih događaja sekundarnih ishoda, uključujući i trombozu stenta (videti Tabelu 3). Korisna dejstva prasugrela bila su oćigledna u roku od prva 3 dana i ostala su prisutna do kraja ispitivanja. Superiorna efikasnost je bila praćena povećanjem većih krvarenja (videti odeljke 4.4 i 4.8). Populaciju pacijenata je saćinjavalo 92% pacijenata bele rase, 26% žena i 39% pacijenata ≥ 65 godina. Korisna dejstva povezana sa prasugrelom nisu zavisila od primene neke druge akutne i dugotrajne kardiovaskularne terapije, uključujući heparin/heparin male molekulske mase, bivalirudin, intravenske inhibitore GPIIb/IIIa, lekove za snižavanje lipida, beta blokatore i inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima. Efikasnost prasugrela nije zavisila od doze acetilsalicilne kiseline (75 mg do 325 mg jednom dnevno). Primena oralnih antikoagulanasa, antitrombotika koji nisu bili predmet ispitivanja i hronićana primena lekova iz grupe NSAIL nije bila dozvoljena u TRITON ispitivanju. U celokupnoj populaciji sa ACS, prasugrel je bio povezan sa manjom incidencom CV smrti, nefatalnog infarkta miokarda ili nefatalnog moždanog udara u poređenju sa klopido­gre­lom, bez obzira na poćetne karakteristike kao što su uzrast, pol, telesna masa, geografska regija, primena inhibitora GPIIb/IIIa i tipa stenta. Ovaj rezultat vezan za korisna dejstva je prvenstveno dobijen zbog znaćajnog smanjenja nefatalnog infarkta miokarda (videti Tabelu 3). Ispitanici sa dijabetesom imali su znaćajna smanjenja u primarnim i svim sekundarnim objedinjenim ishodima.

Zabelećena korisna dejstva prasugrela kod pacijenata koji su imali ≥ 75 godina bila su manja nego kod pacijenata sa < 75 godina. Kod pacijenata sa ≥ 75 godina postojao je povećani rizik od krvarenja, uključujući i smrtonosna (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8). Pacijenti sa ≥ 75 godina kod kojih su korisna dejstva prasugrela bila oćiglednija bili su oni sa dijabetesom, STEMI, sa visokim rizikom od tromboze stenta ili rekurentnih događaja.

Kod pacijenata sa TIA u istoriji bolesti ili ishemijskim moždanim udarom pre više od 3 meseca od poćetka terapije prasugrelom, nije bilo smanjenja u primarnim objedinjenim ishodima.

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

Krajnji ishodi	Prasugrel + acetilsalicilna kiselina	Klopido­gre­l + acetilsalicilna kiselina	Hazard ratio (HR) (95% CI)	p-vrednost
Svi ACS	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Primarni objedinjeni krajnji ishodi Kardiovaskularna (CV) smrt, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	$< 0,001$

Primarni pojedinačni krajnji ishodi				
CV smrt	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nefatalni infarkt miokarda	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Nefatalni moždani udar	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI Primarni objedinjeni krajnji ishodi	(N=5044) %	(N=5030) %		
CV smrt, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
CV smrt	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Nefatalni infarkt miokarda	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Nefatalni moždani udar	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
STEMI Primarni objedinjeni krajnji ishodi	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
CV smrt, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
CV smrt	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Nefatalni infarkt miokarda	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Nefatalni moždani udar	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

U celokupnoj populaciji sa ACS, analiza svakog od sekundarnih ishoda pokazala je značajnu korist ($p < 0,001$) prasugrela u odnosu na klopido-rel. Ovo je uključivalo eksplicitnu ili moguću trombozu stenta na kraju ispitivanja (0,9% prema 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683), CV smrt, nefatalni infarkt miokarda ili hitnu revaskularizaciju ciljnog krvnog suda u roku od 30 dana (5,9% prema 7,4%; HR 0,784; CI 0,688, 0,894), smrt usled svih uzroka, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar do kraja ispitivanja (10,2% prema 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919), CV smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili ponovnu hospitalizaciju zbog ishemijskog kardiološkog događaja do kraja ispitivanja (11,7% prema 13,8%; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Analize smrtnosti usled svih uzroka nisu pokazale postojanje značajne razlike između prasugrela i klopido-rela u ukupnoj populaciji sa ACS (2,76% prema 2,90%), u populaciji UA/NSTEMI (2,58% prema 2,41%) i u populaciji STEMI (3,28% prema 4,31%).

Prasugrel je bio povezan sa smanjenjem od 50% za trombozu stenta tokom perioda praćenja od 15 meseci. Smanjenje tromboze stenta sa prasugrelom bilo je primećeno i rano nakon postupka i više od 30 dana nakon njega i za metalne stentove (engl. *metal bare stent*) i za stentove koji isporučuju lek (engl. *drug eluting*

stent).

U analizi pacijenata koji su preživeli ishemijski događaj, prasugrel je bio povezan sa smanjenjem incidence naknadnih događaja iz primarnog ishoda (7,8% za prasugrel prema 11,9% za klopido-grel).

Iako je krvarenje sa prasugrelom bilo povećano, analiza objedinjenog ishoda: smrt od bilo kog uzroka, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar i veće krvarenje prema TIMI klasifikaciji nevezano za CABG, daje prednost prasugrelu u poređenju sa klopido-grelom (*Hazard ratio*, 0,87; 95% CI, 0,79 do 0,95; $p = 0,004$). U ispitivanju TRITON, na svakih 1000 pacijenata lečenih prasugrelom, bilo je 22 pacijenta manje sa infarktom miokarda i 5 više sa TIMI većim krvarenjima nevezanim za CABG, u poređenju sa pacijentima koji su bili lečeni klopido-grelom.

Rezultati farmakodinamskog/farmakogenomskog ispitivanja sa 720 ACS PCI pacijenata azijskog porekla pokazalo je da se veći nivoi inhibicije trombocita postižu sa prasugrelom u poređenju sa klopido-grelom i da udarna doza od 60 mg prasugrela/doza održavanja od 10 mg prasugrela predstavlja odgovarajući režim doziranja kod ispitanika azijskog porekla koji imaju najmanje 60 kg i manje od 75 godina (videti odeljak 4.2).

U ispitivanju koje je trajalo 30 meseci (TRILOGY-ACS) sa 9326 pacijenata sa UA/NSTEMI ACS medicinski zbrinutih bez revaskularizacije (neodobrena indikacija), prasugrel nije značajno smanjio učestalost objedinjenih ishoda: CV smrt, infarkt miokarda ili moždani udar u poređenju sa klopido-grelom. Stope TIMI većeg krvarenja (uključujući opasna po život, fatalna i ICH) bile su slične kod pacijenata lečenih prasugrelom i klopido-grelom. Pacijenti sa ≥ 75 godina i oni ispod 60 kg ($N=3022$) bili su randomizovani na 5 mg prasugrela. Kao i kod pacijenata sa < 75 godina i ≥ 60 kg lečenih sa 10 mg prasugrela, nije bilo razlike između 5 mg prasugrela i 75 mg klopido-grela kada su pitanju CV ishodi. Stope većih krvarenja bile su slične kod pacijenata lečenih sa 5 mg prasugrela i onih koji su lečeni sa 75 mg klopido-grela. Prasugrel od 5 mg je ispoljio veće antitrombotičko dejstvo nego klopido-grel od 75 mg. Prasugrel treba oprezno koristiti kod pacijenata sa ≥ 75 godina i pacijenata telesne mase < 60 kg (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8).

U ispitivanju koje je trajalo 30 dana (ACCOAST) sa 4033 NSTEMI pacijenata sa povišenim troponinom za koje je bila predviđena koronarna angiografija praćena perkutanom koronarnom intervencijom u roku od 2 sata do 48 sati nakon randomizacije, ispitanici koji su dobili udarnu dozu prasugrela od 30 mg prosečno 4 sata pre koronarne angiografije, nakon koje su dobili udarnu dozu od 30 mg za vreme PCI ($n=2037$) imali su povećani rizik od periproceduralnog krvarenja nevezanog za CABG, a nisu imali dodatna korisna dejstva u poređenju sa pacijentima koji su dobili udarnu dozu od 60 mg tokom PCI ($n=1996$). Posebno, prasugrel nije značajnije smanjio učestalost objedinjenih ishoda: kardiovaskularna (CV) smrt, infarkt miokarda (IM), moždani udar, hitna revaskularizacija ili primena inhibitora glikoproteina (GP) IIb/IIIa tokom 7 dana od randomizacije kod ispitanika koji su dobili prasugrel pre koronarne angiografije u poređenju sa pacijentima koji su dobili punu udarnu dozu tokom PCI, a stopa ključnih bezbednosnih ciljeva za sva TIMI veća krvarenja (događaji vezani za CABG i događaji nevezani za CABG) tokom 7 dana od randomizacije kod svih lečenih ispitanika bila je značajno veća kod ispitanika koji su dobili prasugrel pre koronarne angiografije u poređenju sa pacijentima koji su dobili punu udarnu dozu prasugrela tokom PCI. Zato, kod UA/NSTEMI pacijenata, kada se koronarna angiografija vrši u roku od 48 sati nakon prijema, udarnu dozu treba dati tokom PCI (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje TADO je u III fazi testiralo primenu prasugrela ($n=171$) u poređenju sa placebom ($n=170$) kod pacijenata uzrasta od 2 do manje od 18 godina sa anemijom srpastih ćelija za smanjenje vazo-okluzivne krize. U ispitivanju nije ispunjen nijedan od primarnih ili sekundarnih ishoda. Sveukupno, nisu identifikovani novi bezbednosni nalazi za monoterapiju prasugrelom u ovoj populaciji pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Prasugrel je prolek koji se brzo metaboliše u *in vivo* uslovima u jedan aktivni metabolit i neaktivne metabolite. Izloženost (PIK) aktivnom metabolitu ima umerenu do nisku varijabilnost između ispitanika (27%) i kod pojedinačnih ispitanika (19%). Farmakokinetike prasugrela bile su slične kod zdravih ispitanika,

pacijenata sa stabilnom aterosklerozom i pacijenata koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji.

Resorpcija

Resorpcija i metabolizam prasugrela su brzi, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) aktivnog metabolita javlja se za približno 30 minuta. Izloženost (PIK) aktivnom metabolitu se proporcionalno povećava u opsegu terapijskih doza. U studiji sa zdravim ispitanicima, na PIK aktivnog metabolita nije uticao obrok sa visokim sadržajem masti, kalorija, ali je vrednost C_{max} bila smanjena za 49%, a vreme do postizanja C_{max} (T_{max}) bilo je povećano sa 0,5 na 1,5 sati. U ispitivanju TRITON prasugrel je bio primenjivan bez obzira na obroke. Zbog toga se prasugrel može primenjivati bez obzira na obroke, međutim, primena udarne doze prasugrela na prazan stomak može da obezbedi najbrži početak delovanja (videti odeljak 4.2).

Distribucija

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

Biotransformacija

Prasugrel nije otkriven u plazmi nakon oralne primene. On se brzo hidrolizuje u crevima do tiolaktona, koji se onda pretvara u aktivni metabolit u jednom koraku, metabolizmom putem citohroma P450, prvenstveno pomoću CYP3A4 i CYP2B6 i u manjoj meri putem CYP2C9 i CYP2C19. Aktivni metabolit se dalje metaboliše u dva neaktivna jedinjenja putem S-metilacije ili konjugacijom sa cisteinom.

Kod zdravih ispitanika, pacijenata sa stabilnom aterosklerozom i pacijenata sa ACS koji su dobijali prasugrel, nije bilo relevantnih uticaja genetske varijacije CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ili CYP2C19 na farmakokinetiku prasugrela niti na njegovu inhibiciju agregacije trombocita.

Eliminacija

Približno 68% doze prasugrela se izlučuje u urinu i 27% u fecesu, u obliku neaktivnih metabolita. Aktivni metabolit ima poluvreme eliminacije od oko 7,4 sata (u opsegu od 2 do 15 sati).

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Starije osobe:

U ispitivanju sa zdravim dobrovoljcima uzrasta između 20 i 80 godina, uzrast nije imala značajniji uticaj na farmakokinetiku prasugrela, niti na njegovu inhibiciju agregacije trombocita. U III fazi velikog kliničkog ispitivanja, procenjena srednja izloženost (PIK) aktivnom metabolitu bila je 19% veća kod veoma starih pacijenata (≥ 75 godina) u poređenju sa ispitanicima koji imaju < 75 godina. Prasugrel treba oprezno koristiti kod pacijenata sa ≥ 75 godina zbog potencijalnog rizika od krvarenja u ovoj populaciji (videti odeljke 4.2 i 4.4). U studiji sa ispitanicima sa stabilnom aterosklerozom, prosečna vrednost PIK aktivnog metabolita kod pacijenata sa ≥ 75 godina koji su uzimali 5 mg prasugrela bila je približno pola od one koja je zabeležena kod pacijenata sa < 65 godina koji su uzimali 10 mg prasugrela, a antitrombotičko dejstvo doze od 5 mg bilo je smanjeno, ali ne i inferiorno u poređenju sa dozom od 10 mg.

Oštećenje funkcije jetre:

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blago do umereno umanjenom funkcijom jetre (*Child Pugh* klase A i B). Farmakokinetika prasugrela i njegova inhibicija agregacije trombocita bile su slične kod ispitanika sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa zdravim ispitanicima. Farmakokinetika i farmakodinamika prasugrela kod pacijenta da teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivane. Prasugrel se ne sme koristiti kod pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega:

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i pacijente sa terminalnim stadijumom bolesti bubrega (ESRD). Farmakokinetika prasugrela i njegova inhibicija agregacije trombocita su slične kod pacijenta sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR $30 < 50$ mL/min/1,73m²) i zdravih ispitanika. Inhibicija agregacije trombocita posredovana prasugrelom takođe je bila slična kod pacijenta sa terminalnim stadijumom oboljenja bubrega kojima je bila potrebna hemodijaliza i kod zdravih dobrovoljaca, iako su vrednosti C_{max} i PIK aktivnog metabolita bile smanjene za 51%, odnosno 42% kod pacijenta u terminalnom stadijumu bolesti bubrega.

Telesna masa:

Prosečna izloženost (PIK) za aktivni metabolit prasugrela bila je približno 30 do 40% veća kod zdravih ispitanika i pacijenata sa telesnom masom < 60 kg u poređenju sa onima koji su mali masu ≥ 60 kg. Prasugrel treba oprezno koristiti kod pacijenata sa < 60 kg zbog potencijalnog rizika od krvarenja u ovoj populaciji (videti odeljak 4.4). U studiji sa ispitanicima sa stabilnom aterosklerozom, prosečna vrednost PIK aktivnog metabolita kod pacijenata sa < 60 kg koji su uzimali 5 mg prasugrela bila je 38% manja od one koja je zabeležena kod pacijenata sa ≥ 60 kg koji su uzimali 10 mg prasugrela, a antitrombotičko dejstvo doze od 5 mg je bilo slično dejstvu doze od 10 mg.

Etnička pripadnost:

U ispitivanjima kliničke farmakologije, nakon prilagođavanja telesnoj masi, PIK aktivnog metabolita bila je približno 19% veća kod ispitanika iz Kine, Japana i Koreje u poređenju sa pacijentima bele rase, pre svega zbog veće izloženosti koja se javila kod ispitanika azijskog porekla sa < 60 kg. Nije bilo razlike u izloženosti između kineskih, japanskih i korejskih ispitanika. Izloženost ispitanika afričkog i hispanoameričkog porekla bila je slična kao kod ispitanika bele rase. Nije potrebno prilagođavanje doze isključivo na osnovu etničke pripadnosti.

Pol:

Farmakokinetika prasugrela bila je slična kod muškaraca i žena, kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata.

Pedijatrijska populacija:

Farmakokinetika i farmakodinamika prasugrela nisu bile 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. Dejstva su u pretkliničkim ispitivanjima uočena samo pri izloženosti za koju se smatra da je dovoljno veća od maksimalne izloženosti kod ljudi, tako da to ima malo značaja za kliničku upotrebu.

U toksikološkim ispitivanjima embriofetalnog razvoja kod pacova i kunića nije bilo dokaza o malformacijama izazvanim prasugrelom. Pri veoma velikim dozama (> 240 puta većim od preporučene dnevne doze održavanja kod ljudi na osnovu mg/m²) koje su imale dejstva na telesnu masu majke i/ili unos hrane, došlo je do malog smanjenja telesne mase mladunaca (u odnosu na kontrolnu grupu). U prenatalnim i postnatalnim ispitivanjima na pacovima, terapija primenjena na majci nije imala uticaja na bihevioralni ni reproduktivni razvoj mladunaca pri dozama koje su dale izloženost 240 puta veću od one sa preporučenom dnevnom dozom održavanja kod ljudi (na osnovu mg/m²).

Nisu bili zabeleženi tumori povezani sa jedinjenjem u ispitivanju sa pacovima koje je trajalo 2 godine, gde su se izloženosti prasugrelu kretale do više od 75 puta većih od preporučene terapijske izloženosti kod ljudi (na osnovu izloženosti plazme aktivnom i glavnom metabolitu u humanoj cirkulaciji). Javila se povećana incidenca tumora (hepatocelularnih adenoma) kod miševa koji su 2 godine bili izloženi velikim dozama (> 75 puta veće od izloženosti kod ljudi), ali se smatra da je ovo posledica indukcije enzima posredstvom prasugrela. Povezanost tumora jetre i indukcije enzima izazvane lekom specifična za glodare dobro je dokumentovana u literaturi. Povećanje tumora jetre sa primenom prasugrela kod miševa se ne smatra relevantnim rizikom po ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Eliskardia, 5 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460)
Makrogol 4000
Poloksamer 188
Fumarna kiselina (E297) za podešavanje pH
Kroskarmeloza-natrijum
Silicijum-dioksid, koloidni, hidrofobni
Manitol (E421)
Magnezijum-stearat (E470b)

Film tablete:

Hipromeloza
Laktoza, monohidrat
Titan-dioksid (E171)
Triacetin (E1518)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Eliskardia, 10 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460)
Makrogol 4000
Poloksamer 188
Fumarna kiselina (E297) za podešavanje pH
Kroskarmeloza-natrijum
Silicijum-dioksid, koloidni, hidrofobni
Manitol (E421)
Magnezijum-stearat (E470b)

Film tablete:

Hipromeloza
Laktoza, monohidrat
Titan-dioksid (E171)
Triacetin (E1518)
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

18 meseci.

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 blister (OPA/Al/PE+DES//Al/PE) sa 14 ili 15 film tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera (ukupno 28 ili 30 film tableta) sa po 14 ili 15 film tableta 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 neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa

važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj prve dozvole:

Eliskardia, film tablete, 28 x (5 mg): 515-01-01730-17-001

Eliskardia, film tablete, 30 x (5 mg): 515-01-01731-17-001

Eliskardia, film tablete, 28 x (10 mg): 515-01-01734-17-001

Eliskardia, film tablete, 30 x (10 mg): 515-01-01735-17-001

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

Datum prve dozvole: 29.05.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2019.