САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

Pynetra, 5 mg, филм таблете
Pynetra, 10 mg, филм таблете

ИНН: prasugrel

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Pynetra, 5 mg, филм таблете
Једна филм таблета садржи 5 mg прасугрела.

Помоћне супстанце са потврђеним дејством:
Једна филм таблета садржи 54,1 mg лактозе и 0,18 mg сахарозе.

Pynetra, 10 mg, филм таблете
Једна филм таблета садржи 10 mg прасугрела.

Помоћне супстанце са потврђеним дејством:
Једна филм таблета садржи 108,2 mg лактозе и 0,36 mg сахарозе.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Филм таблета.

Pynetra, 5 mg: дугуљасте, биконвексне таблете, жуте боје, са утиснутом ознаком „F1" са једне стране.

Pynetra, 10 mg: дугуљасте, биконвексне таблете, наранџасте боје, са утиснутом ознаком „F2" са једне стране.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Лек Pynetra, примењен истовремено са ацетилсалицилном киселином, индикован је у превенцији атеротромботичких догађаја код одраслих пацијената са акутним коронарним синдромом (тј. нестабилном ангином [енгл. *unstable angina*, *UA*], инфарктом миокарда без елевације ST сегмента [енгл. *non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI*] или инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента [енгл. *ST segment elevation myocardial infarction, STEMI*]) који се подвргавају примарној или одложеној перкутаној коронарној интервенцији (енгл. *percutaneous coronary intervention PCI*).

За додатне информације, видети одељак 5.1.

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Одрасли

Терапију леком Pynetra треба започети појединачном ударном дозом од 60 mg и затим наставити дозом од 10 mg једном дневно. Код пацијената са нестабилном ангином пекторис или инфарктом миокарда без елевације ST сегмента, када се коронарна ангиографија спроводи у току 48 сати од пријема, ударна доза се мора применити само у време перкутане коронарне интервенције (видети одељке 4.4, 4.8 и 5.1). Пацијенти који узимају лек Pynetra морају свакодневно узимати и ацетилсалицилну киселину (у дози од 75 mg до 325 mg).
Код пацијената са акутним коронарним синдромом (ACS) који су подвргнути перкутаној коронарној интервенцији, превремени прекид примене било ког антитромботичког лека, укључујући лек Pynetra, може повећати ризик од настанка тромбозе, инфаркта миокарда или смртног исхода као последица основног обољења пацијента. Препоручује се терапија у трајању до 12 месеци, осим уколико прекид терапије није клинички индикован (видети одељке 4.4 и 5.1).

Пацијенти старости ≥ 75 година
Примена лека Pynetra код пацијената старијих од 75 година се генерално не препоручује. Уколико је ипак, после пажљиве лекарске процене користи/ризика за сваког пацијента посебно (видети одељак 4.4) процењено да је примена овог лека неопходна у овој старосној групи, терапију треба започети ударном дозом од 60 mg, а наставити смањеном дневном дозом одржавања од 5 mg. Пацијенти старији од 75 година имају повећану склоност на крварењу, као и већу изложеност активном метаболиту прасугрела (видети одељке 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пацијенти телесне масе < 60 kg
Код ових пацијената терапију леком Pynetra треба започети појединачном ударном дозом од 60 mg и затим наставити дневном дозом одржавања од 5 mg. Не препоручује се примена дозе одржавања од 10 mg. Разлог томе је повећана изложеност активном метаболиту прасугрела, као и повећани ризик од крварења код пацијената телесне масе мање од 60 kg када се примењује дневна доза од 10 mg, једном дневно, у односу на пацијенте који имају 60 kg или више (видети одељке 4.4, 4.8 и 5.2).

Оштећење функције бубрега
Није неопходно подешавање дозе код пацијената са оштећењем функције бубрега, укључујући и пацијенте који су у терминалној фази болести бубрега (видети одељак 5.2). Терапијско искуство код пацијената са оштећењем функције бубрега је ограничено (видети одељак 4.4).

Оштећење функције јетре
Није неопходно подешавање дозе код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре (*Child Pugh* класа А и Б) (видети одељак 5.2). Терапијско искуство код пацијената са благим и умереним оштећењем функције јетре је ограничено (видети одељак 4.4). Лек Pynetra је контраиндикован код пацијената са тешким оштећењем функције јетре (*Child Pugh* класа Ц).

Педијатријска популација
Безбедност и ефикасност примене лека Pynetra код деце млађе од 18 година нису утврђене. Доступни су ограничени подаци за примену лека код деце са анемијом српастих ћелија (видети одељак 5.1).

Начин примене

Орална употреба.
Лек Pynetra се може примењивати са храном или без ње. Примена ударне дозе од 60 mg прасугрела наташте, може изазвати бржи почетак дејства (видети одељак 5.2). Таблете се не смеју ломити ни дробити.

4.3. Контраиндикације

Преосетљивост на активну супстанцу или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.
Активно патолошко крварење.
Мождани удар или пролазни исхемијски напад у анамнези (енгл. *transient ischaemic attack*, TIA)
Тешко оштећење функције јетре (*Child Pugh* класа Ц).

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Ризик од крварења
У III фази клиничког испитивања (TRITON) главни критеријуми за искључивање су били повећан ризик од крварења; анемија; тромбоцитопенија; патолошки интракранијални налаз у историји болести. Пацијенти са акутним коронарним синдромом који су били подвргнути перкутаној коронарној интервенцији и који су били на терапији прасугрелом и ацетилсалицилном киселином су показали повећани ризик од већих и мањих крварења у складу са TIMI (енгл. *Thrombolysis In Myocardial Infarction)* класификацијом. Према томе, примену прасугрела, код пацијената са повећаним ризиком од крварења, треба размотрити у случајевима када се сматра да ће корист од превенције исхемијских догађаја бити већа од ризика за настанак озбиљних крварења. Ово се посебно односи на пацијенте:

- ≥ 75 година (видети у наставку),
- који имају склоност ка крварењу (нпр. услед недавне трауме, недавне хируршке интервенције, недавног или рекурентног гастроинтестиналног крварења или присуства активног пептичког улкуса),
- телесне масе мање од 60 kg (видети одељке 4.2 и 4.8). Код ових пацијената се не препоручује примена дозе одржавања од 10 mg. У тим случајевима треба применити дозу одржавања од 5 mg,
- који истовремено узимају лекове који могу повећати ризик од крварења, укључујући оралне антикоагулансе, клопидогрел, нестероидне антиинфламаторне лекове (НСАИЛ) и фибринолитике.

Код пацијената са активним крварењем код којих је потребна инверзија фармаколошких дејстава прасугрела, трансфузија тромбоцита може бити одговарајући поступак.

Примена лека код пацијената који имају 75 или више година се генерално не препоручује и треба је почети са опрезом и након пажљиве лекарске процене користи и ризика за индивидуалног пацијента, која указује да корист у погледу превенције исхемијских догађаја превазилази ризик од озбиљних крварења. Током III фазе клиничког испитивања ови пацијенти су били у већем ризику од крварења, укључујући крварења са смртним исходом, у односу на пацијенте млађе од 75 година. Уколико се лек ипак пропише, треба применити мању дозу одржавања, од 5 mg на дан; доза одржавања од 10 mg се не препоручује (видети одељке 4.2 и 4.8).

Терапијско искуство са прасугрелом је ограничено код пацијената са оштећењем функције бубрега (укључујући и оне у терминалној фази), као и код пацијената са умереним оштећењем функције јетре. Ови пацијенти могу имати повећан ризик од крварења. Према томе, прасугрел треба примењивати са опрезом код ових пацијената.

Пацијенте треба упутити да време за заустављање крварења може бити дуже него што је уобичајено током примене прасугрела (у комбинацији са ацетилсалицилном киселином), и да треба да пријаве свако неуобичајено крварење (место или трајање) свом лекару.

Ризик од крварења удружен са временом примене ударне дозе код пацијената са инфарктом миокарда без елевације ST сегмента (NSTEMI)
Током клиничког испитивања код пацијената са NSTEMI (ACCOAST студија), у којем су пацијенти били на распореду за коронарну ангиографију током 2 до 48 сати после рандомизације, примена ударне дозе прасугрела у просеку 4 сата пре коронарне ангиографије је повећала ризик од већих и мањих перипроцедуралних крварења у поређењу са ударном дозом прасугрела примењеном за време перкутане коронарне интервенције. Према томе, код пацијената са нестабилном ангином пекторис/инфарктом миокарда без *ST* елевације, код којих се коронарна ангиографија спроводи у току 48 сати по пријему, ударну дозу лека треба применити у време перкутане коронарне интервенције (видети одељке 4.2, 4.8 и 5.1).

Хируршка интервенција
Пацијенте треба саветовати да обавесте лекара или стоматолога да узимају прасугрел пре заказивања хируршке интервенције и пре почетка узимања било ког другог лека. Уколико се пацијент подвргава

елективној хируршкој интервенцији и антитромботички ефекат није пожељан, примену прасугрела треба прекинути најмање 7 дана пре интервенције. Повећана учесталост (троструко) и тежина крварења се могу јавити код пацијената подвргнутих хируршкој реваскуларизацији миокарда (енгл. *coronary artery bypass grafting,* CABG) у току 7 дана од престанка узимања прасугрела (видети одељак 4.8). Корист и ризик од примене прасугрела треба пажљиво размотрити код пацијената код којих није дефинисана анатомска структура коронарних крвних судова, а ургентна хируршка реваскуларизација миокарда постоји као могућност.

Реакције преосетљивости укључујући ангиоедем
Реакције преосетљивости, укључујући ангиоедем, су пријављене код пацијената који узимају прасугрел, укључујући и пацијенте који имају реакције преосетљивости на клопидогрел у анамнези. Саветује се праћење евентуалних знакова преосетљивости код пацијената са познатом алергијом на тиенопиридине (видети одељак 4.8).

Тромботичка тромбоцитопенична пурпура (ТТП)
Током употребе прасугрела пријављена је тромботичка тромбоцитопенична пурпура, озбиљно стање које захтева брзу примену терапије.

Морфин и други опиоиди
Забележена је смањена ефикасност прасугрела приликом истовремене примене прасугрела и морфина (видети одељак 4.5).

Лактоза
Овај лек садржи лактозу. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на галактозу, потпуним недостатком лактазе или глукозно-галактозном малапсорпцијом, не смеју користити овај лек.

Сахароза
Овај лек садржи сахарозу. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на фруктозу, глукозно-галактозном малапсорпцијом или недостатком сахароза-изомалтазе, не смеју користити овај лек.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Варфарин:
Истовремена примена прасугрела са дериватима кумарина, изузев варфарина није испитивана. Због могућег повећаног ризика од крварења, варфарин (или други деривати кумарина) и прасугрел треба са опрезом примењивати истовремено (видети одељак 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ):
Истовремена хронична примена НСАИЛ са прасугрелом није испитивана. Због могућег повећаног ризика од крварења, хронична примена НСАИЛ (укључујући COX-2 инхибиторе) и прасугрела треба да буде са повећаним опрезом (видети одељак 4.4).

Прасугрел се може истовремено примењивати са лековима који се метаболишу преко ензима цитохрома P450 (укључујући статине) или лековима који су индуктори или инхибитори ензима цитохрома P450. Прасугрел се такође може истовремено примењивати са ацетилсалицилном киселином, хепарином, дигоксином и лековима који повећавају pH у желуцу, укључујући инхибиторе протонске пумпе и блокаторе H_2 рецептора. Иако нису спроведене специфичне студије интеракција, прасугрел је истовремено примењиван током III фазе клиничких испитивања са хепарином мале молекулске масе, бивалирудином и инхибиторима GP IIb/IIIa (нема доступних информација о типу примењених GP IIb/IIIa инхибитора) без доказа о клинички значајним штетним интеракцијама.

Дејства других лекова на прасугрел

Ацетилсалицилна киселина (АСК):

Прасугрел треба примењивати истовремено са АСК. Иако је могућа фармакодинамска интеракција са АСК која доводи до повећаног ризика од крварења, докази о ефикасности и безбедности прасугрела потичу управо од пацијената који су истовремено лечени са ова два лека.

Хепарин:

Појединачна интравенска болус доза нефракционисаног хепарина (100 U/kg) није значајно променила прасугрелом посредовану инхибицију агрегације тромбоцита. Такође, прасугрел није значајно променио утицај хепарина на параметре коагулације. Према томе, могућа је истовремена примена ова два лека. Могућ је повећан ризик од крварења када се прасугрел примењује истовремено са хепарином.

Статини:

Аторвастатин (80 mg дневно) није променио фармакокинетику прасугрела и његово дејство на инхибицију агрегације тромбоцита. Према томе, статини који су супстрати CYP3A не би требало да имају утицај на фармакокинетику прасугрела или његово дејство на инхибицију агрегације тромбоцита.

Лекови који повећавају pH вредност у желуцу:

Свакодневна истовремена примена ранитидина (блокатор H_2 рецептора) или лансопразола (инхибитор протонске пумпе) није променила вредности AUC и T_{max} активног метаболита прасугрела, али је смањила C_{max} за 14%, односно 29%. Током III фазе клиничких испитивања, прасугрел је примењиван независно од тога да ли су истовремено примењивани инхибитори протонске пумпе или блокатори H_2 рецептора.

Примена ударне дозе прасугрела од 60 mg без истовремене примене инхибитора протонске пумпе као последицу може имати бржи почетак дејства.

Инхибитори CYP3A:

Кетоконазол (400 mg на дан), селективни и потентни инхибитор CYP3A4 и CYP3A5, није утицао на инхибицију агрегације тромбоцита посредовану прасугрелом или вредности AUC и T_{max} активног метаболита прасугрела, али је смањио C_{max} за 34% до 46%. Према томе, CYP3A инхибитори као што су антимикотици из групе азола, инхибитори протеазе ХИВ, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтиазем, индинавир, ципрофлоксацин и сок од грејпфрута не би требало да имају значајан утицај на фармакокинетику активног метаболита.

Индуктори цитохрома P450:

Рифампицин (600 mg на дан), потентни индуктор CYP3A и CYP2B6, индуктор CYP2C9, CYP2C19, и CYP2C8 није значајно променио фармакокинетику прасугрела. Због тога се не очекује да познати индуктори CYP3A као што су рифампицин, карбамазепин и други индуктори цитохрома P450 могу да имају значајан утицај на фармакокинетику активног метаболита.

Морфин и други опиоиди:

Код пацијената са акутним коронарним синдромом који су на терапији морфином уочена је одложена и смањена изложеност оралним инхибиторима P2Y12, укључујући прасугрел и његов активни метаболит. Ова интеракција може бити повезана са смањеним гастроинтестиналним мотилитетом и може се примењивати на друге опиоиде. Клинички значај је непознат, али подаци указују на могућност смањења ефикасности прасугрела код пацијената који су истовремено узимали прасугрел и морфин. Код пацијената са акутним коронарним синдромом, код којих се морфин не може задржати, а брза инхибиција P2Y12 се сматра кључном, може се размотрити употреба парентералног инхибитора P2Y12.

Утицај лека Pynetra на друге лекове

Дигоксин:

Прасугрел нема клинички значајан утицај на фармакокинетику дигоксина.

Лекови који се метаболишу преко CYP2C9:
Прасугрел не инхибира CYP2C9 и не утиче на фармакокинетику S-варфарина. Због евентуалног повећаног ризика од крварења, потребан је опрез приликом истовремене примене варфарина и прасугрела (видети одељак 4.4)

Лекови који се метаболишу преко CYP2B6:
Прасугрел је слаб инхибитор CYP2B6. Код здравих испитаника, прасугрел је за 23% смањио изложеност хидроксибупропиону, метаболиту бупропиона који се метаболише путем CYP2B6. Овај утицај је вероватно од клиничког значаја само у случају када се прасугрел истовремено примењује са лековима за које је CYP2B6 једини ензимски супстрат и који имају малу терапијску ширину (нпр. циклофосфамид, ефавиренз).

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Нису спроведене клиничке студије код трудница или дојиља.

Трудноћа
Студије на животињама не указују на директан штетни утицај на трудноћу, ембрионални/фетални развој, порођај или постнатални развој (видети одељак 5.3). С обзиром на то да се на основу студија репродуктивности спроведеним на животињама не може увек предвидети одговор код људи, прасугрел треба узимати током трудноће само уколико потенцијална корист за мајку превазилази потенцијални ризик за фетус.

Дојење
Није познато да ли се прасугрел излучује у мајчино млеко код људи. Испитивања на животињама су показала да се прасугрел излучује путем млека. Примена прасугрела се не препоручује током дојења.

Плодност
Прасугрел није утицао на плодност мужјака и женки пацова при оралној примени доза и до 240 пута већих од препоручених дневних доза одржавања код људи (на основу mg/m^2).

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Очекује се да прасугрел нема или има занемарљив утицај на способност управљања возилима и руковања машинама.

4.8. Нежељена дејства

Сажетак безбедносног профила
Безбедност примене лека код пацијената са акутним коронарним синдромом који су подвргнути перкутаној коронарној интервенцији је процењивана у једној студији контролисаној клопидогрелом (TRITON) у којој је 6741 пацијент лечен прасугрелом (60 mg ударна доза и доза одржавања 10 mg једном дневно) са медијаном трајања од 14,5 месеци (5802 пацијента су била на терапији преко 6 месеци, 4136 пацијената су били на терапији преко 1 године). Проценат пацијената код којих је прекинута терапија због нежељених догађаја је био 7,2% код оних који су узимали прасугрел и 6,3% код оних који су узимали клопидогрел. Од ових нежељених догађаја, крварење је била најчешћа нежељена реакција, у случају оба лека, а било је разлог прекида примене лека (2,5% за прасугрел, а 1,4% за клопидогрел).

Крварење
Крварење које није повезано са хируршком реваскуларизацијом миокарда (енгл. coronary artery bypass graft,CABG)
Учесталост пацијената који су у TRITON студији, имали крварење које није било повезано са CABG је наведена у Табели 1. Инциденца обилних крварења (према TIMI-енгл. *Thrombolysis In Myocardial*

Infarction критеријуму) која нису повезана са CABG, укључујући крварења која су животно угрожавајућа и са смртним исходом, као и мањих крварења (према TIMI критеријуму) је била статистички значајно већа код оних испитаника који су били на терапији прасугрелом у односу на оне на клопидогрелу, и то у групи пацијената са нестабилном ангином пекторис/инфарктом миокарда без елевације ST сегмента (UA/NSTEMI) као и у популацији свих пацијената са акутним коронарним синдромом (ACS). Није било статистички значајних разлика у групи пацијената који су имали инфаркт миокарда са ST елевацијом (STEMI). Најчешће место спонтаног крварења је био гастроинтестинални тракт (1,7% код примене прасугрела и 1,3% код примене клопидогрела); најчешћа локализација изазваног крварења је било место артеријске пункције (1,3% код примене прасугрела и 1,2% код примене клопидогрела).

Табела 1: Инциденца крварења које није повезано са CABG[a] (% пацијената)

Догађај	**Сви пацијенти са акутним коронарним синдромом (ACS)**		**UA/NSTEMI**		**STEMI**	
	Прасугрел[b] +АСК (N = 6741)	**Клопидогрел[b] +АСК (N = 6716)**	**Прасугрел[b] +АСК (N = 5001)**	**Клопидогрел[b] +АСК (N = 4980)**	**Прасугрел[b] +АСК (N = 1740)**	**Клопидогрел[b] +АСК (N = 1736)**
Обилно крварење према TIMI[c]	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Животно угрожавајуће[d]	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Смртоносно	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Симптоматска ИСН[e]	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Неопходна инотропна терапија	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Неопходна хируршка интервенција	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Неопходна трансфузија (≥ 4 јединице)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI[f] мање крварење	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

[a] *Централни одређени догађаји дефинисани према TIMI критеријумима.*

[b] *Друга стандардна терапија примењивала се по потреби.*

[c] *Било које интракранијално крварење или било које клинички видљиво крварење удружено са смањењем концентрације хемоглобина ≥ 5 g/dl.*

[d] *Крварење које је животно угрожавајуће је подгрупа обилног крварења (према TIMI критеријумима) и укључује типове крварења наведене у наставку текста. Пацијенти могу бити урачунати у више од једног реда.*

[e] *ИСН=интракранијално крварење.*

[f] *Клинички видљиво крварење удружено са смањењем концентрације хемоглобина од ≥ 3 g/dl, али < 5 g/dl.*

Пацијенти старости ≥ 75 година

Инциденца значајних односно мањих крварења (према TIMI критеријумима) која нису повезана са CABG:

Старост	Прасугрел **10 mg**	Клопидогрел 75 mg
≥75 година (N=1785)*	9,0% (1,0% смртоносна)	6,9% (0,1% смртоносна)
<75 година (N=11672)*	3,8% (0,2% смртоносна)	2,9% (0,1% смртоносна)
<75 година (N=7180)**	2,0% (0,1% смртоносна) [a]	1,3% (0,1% смртоносна)
	Прасугрел **5 mg**	Клопидогрел 75 mg
≥75 година (N=2060) **	2,6% (0,3% смртоносна)	3,0% (0,5% смртоносна)

**TRITON студија код пацијената са ACS подвргнутих PCI.*

*** TRILOGY-ACS студија код пацијената који нису подвргнути PCI (видети одељак 5.1)*

[a] 10 mg прасугрела; 5 mg прасугрела уколико је телесна маса < 60 kg

Пацијенти телесне масе <60 kg

Инциденца обилних односно мањих крварења (према TIMI критеријумима) која нису повезана са CABG:

Телесна маса	Прасугрел **10 mg**	Клопидогрел 75 mg
<60 kg (N=664)*	10,1% (0% смртоносна)	6,5% (0,3% смртоносна)
≥60 kg (N=12672)*	4,2% (0,3% смртоносна)	3,3% (0,1% смртоносна)
≥60 kg (N=7845)**	2,2% (0,2% смртоносна)[a]	1,6% (0,2% смртоносна)
	Прасугрел **5 mg**	Клопидогрел 75 mg
<60kg (N=1391)**	1,4% (0,1% смртоносна)	2,2% (0,3% смртоносна)

**TRITON студија код пацијената са ACS подвргнутих PCI.*

*** TRILOGY-ACS студија код пацијената који нису подвргнути PCI (видети одељак 5.1).*

[a] 10 mg прасугрела; 5 mg прасугрела уколико је старост пацијената ≥75 година.

Пацијенти телесне масе ≥ 60 kg и старости < 75 година

Код пацијената телесне масе ≥ 60 kg и старости < 75 година, стопа обилних и мањих крварења (према TIMI критеријумима) која нису повезана са CABG је била 3,6% у групи која је примала прасугрел и 2,8% у групи која је примала клопидогрел; док су стопе смртоносних крварења биле 0,2% при примени прасугрела и 0,1% при примени клопидогрела.

Крварење повезано са CABG

У фази III клиничке студије, 437 пацијената је подвргнуто CABG интервенцији. Код тих пацијената, учесталост оних који су имали обилна или мања крварења (према TIMI критеријумима) повезана са CABG је била 14,1% у групи која је примала прасугрел и 4,5% у групи која је примала клопидогрел. Већи ризик за епизоде крварења код испитаника на терапији прасугрелом се одржао до 7 дана од узимања последње дозе испитиваног лека. За пацијенте који су примали тиенопиридински лек током 3 дана пре CABG интервенције, учесталости обилних или мањих крварења према TIMI критеријумима су биле 26,7% (12 од 45 пацијената) у групи која је примала прасугрел, у поређењу са 5,0% (3 од 60 пацијената) у групи која је примала клопидогрел. Код пацијената који су примили своју последњу дозу тиенопиридинског лека у току 4 до 7 дана пре CABG интервенције, учесталости су се смањиле на 11,3% (9 од 80 пацијената) у групи која је примала прасугрел и 3,4% (3 од 89 пацијената) у групи која је примила клопидогрел. Више од 7 дана по обустави лека, уочене стопе крварења повезаних са CABG интервенцијом су биле сличне између терапијских група (видети одељак 4.4).

Ризик од настанка крварења повезан са тренутком примене ударне дозе код пацијената са NSTEMI

Током клиничке студије код пацијената са NSTEMI (ACCOAST студија), у којој су пацијенти били

подвргнути коронарној ангиографији током 2 до 48 сати након рандомизације, пацијенти који су примали ударну дозу од 30 mg у просеку 4 сата пре коронарне ангиографије, а затим ударну дозу од 30 mg за време перкутане коронарне интервенције имали су повећан ризик од перипроцедуралног крварења (које није повезано са CABG) и били су без додатне користи у односу на пацијенте који су примали ударну дозу од 60 mg за време перкутане коронарне интервенције (видети одељке 4.2 и 4.4). Стопе крварења (према TIMI критеријумима) које нису биле повезане са CABG интервенцијом код пацијената током 7 дана су биле следеће:

Нежељена реакција	**Прасугрел пре коронарне ангиографије[a] (N=2037) %**	**Прасугрел за време PCI[a] (N=1996) %**
Обилно крварење према TIMI[b]	1,3	0,5
Животно угрожавајуће[c]	0,8	0,2
Смртоносно	0,1	0,0
Симптоматска ICH[d]	0,0	0,0
Потребна примена инотропних лекова	0,3	0,2
Потребна хируршка интервенција	0,4	0,1
Потребна трансфузија (≥4 јединице)	0,3	0,1
Мање крварење према TIMI критеријумима[e]	1,7	0,6

[a] *Друге стандардне терапије примењене су по потреби. Протокол клиничке студије је предвидео примену ацетилсалицилне киселине за све пацијенте и дневну дозу одржавања прасугрела.*

[b] *Било које ICH или клинички видљиво крварење удружено са смањењем концентрације хемоглобина ≥ 5 g/dl.*

[c] *Животно угрожавајуће крварење је подгрупа обилних крварења (према TIMI критеријумима) и укључује типове наведене у наставку текста. Пацијенти могу бити урачунати у више од једног реда.*

[d] *ICH = интракранијално крварење.*

[e] *Клинички видљиво крварење удружено са смањењем концентрације хемоглобина од ≥ 3 g/dl, али < 5 g/dl.*

Табеларни приказ нежељених реакција

У Табели 2 су сажето приказане хеморагијске и нехеморагијске нежељене реакције у TRITON студији или оне које су спонтано пријављене, класификоване према учесталости и класи система органа. Учесталост је дефинисана на следећи начин:

Веома често (≥ 1/10), често (≥ 1/100 до < 1/10), повремено (≥ 1/1000 до < 1/100), ретко (≥ 1/10000 до < 1/1000), веома ретко (< 1/10000), непознато (не може се проценити на основу доступних података).

Табела 2: Хеморагијске и нехеморагијске нежељене реакције

Класа система органа	**Често**	**Повремено**	**Ретко**	**Непознато**
Поремећаји крви и лимфног система	Анемија		Тромбоцитопенија	Тромботичка тромбоцитопенијска пурпура (ТТП) *–(видети одељак 4.4)*
Поремећаји имунског система		Реакције преосетљивости укључујући ангиодем		
Поремећаји ока		Крварење ока		
Васкуларни поремећаји	Хематом			
Респираторни, торакални и медијастинални	Епистакса	Хемоптизија		

поремећаји				
Гастроинтестинални поремећаји	Гастроинтестинално крварење	Ретроперитонеална хеморагија, ректална хеморагија, хематохезија (присуство свеже крви у столици), гингивално крварење		
Поремећаји коже и поткожног ткива	Осип Екхимозе			
Поремећаји бубрега и уринарног система	Хематурија			
Општи поремећаји и реакције на месту примене	Хематом на месту пункције у крвни суд, хеморагија на месту пункције			
Повреде, тровања и процедуралне компликације	Контузија	Постпроцедурална хеморагија	Субкутани хематом	

Код пацијената са или без ТІА или можданог удара у анамнези, инциденца можданог удара у III фази клиничког испитивања је била следећа (видети одељак 4.4):

ТІА или мождани удар у анамнези	Прасугрел	Клопидогрел
Да (N=518)	6,5% (2,3% ІСН*)	1,2% (0% ІСН*)
Не (N=13090)	0,9% (0,2% ІСН*)	1,0% (0,3% ІСН*)

**ІСН=интракранијално крварење.*

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
факс: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Предозирање прасугрелом може довести до продуженог времена крварења и последичних компликација крварења. Нема расположивих података о реверзији фармаколошког дејства прасугрела; међутим, ако је неопходна брза корекција продуженог времена крварења, може се размотрити примена трансфузије тромбоцита и/или других продуката крви.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: антитромботичка средства; инхибитори агрегације тромбоцита, искључујући хепарин
АТЦ шифра: B01AC22

Механизам дејства/Фармакодинамска дејства
Прасугрел је инхибитор активације и агрегације тромбоцита преко иреверзибилног везивања свог активног метаболита за ADP (аденозин дифосфат) рецепторе $P2Y_{12}$ класе на тромбоцитима. С обзиром да тромбоцити учествују у процесу иницијације и/или еволуције тромботичких компликација атеросклеротичне болести, инхибиција функције тромбоцита може довести до смањења стопе кардиоваскуларних догађаја као што су смртни исход, инфаркт миокарда или мождани удар.

Након примене ударне дозе од 60 mg прасугрела, инхибиција ADP индуковане агрегације тромбоцита почиње после 15 минута са 5 mikroM ADP-а, односно 30 минута са 20 mikroM ADP-а. Максимална инхибиција ADP-ом индуковане агрегације тромбоцита прасугрелом је 83% са 5 mikroM ADP и 79% са 20 mikroM ADP, у оба случаја код 89% здравих особа и пацијената са стабилном атеросклерозом код којих се постиже инхибиција агрегације тромбоцита од најмање 50% за 1 сат. Прасугрелом посредована инхибиција агрегације тромбоцита показује малу интериндивидуалну (9%) и интраиндивидуалну (12%) варијабилност са 5 mikroM и 20 mikroM ADP-а. Просечна инхибиција агрегације тромбоцита у стању равнотеже је била 74%, односно 69%, са 5 mikroM ADP-а, односно 20 mikroM ADP-а и била је постигнута после 3 до 5 дана од примене 10 mg прасугрела као дозе одржавања после примене ударне дозе од 60 mg. Код више од 98% испитаника је дошло до ≥ 20% инхибиције агрегације тромбоцита током дозе одржавања.

Агрегација тромбоцита се постепено вратила на почетне вредности после 7 до 9 дана након примене ударне појединачне дозе од 60 mg прасугрела, односно после 5 дана након престанка примене дозе одржавања у стању равнотеже.

Подаци о преласку са терапије једним леком на терапију другим: Након примене 75 mg клопидогрела једном дневно током 10 дана, 40 здравих испитаника је пребачено на терапију прасугрелом једном дневно 10 mg, са ударном дозом од 60 mg или без ње. Са прасугрелом је примећена слична или већа инхибиција агрегације тромбоцита. Директним преласком на ударну дозу прасугрела од 60 mg дошло је до бржег почетка инхибиције тромбоцита. Након примене ударне дозе од 900 mg клопидогрела (са ацетилсалицилном киселином), 56 испитаника са акутним коронарним синдромом је било или на терапији прасугрелом у дози од 10 mg једном дневно или клопидогрелом у дози од 150 mg једном дневно, током 14 дана, а затим се прешло, или на клопидогрел у дози од 150 mg или прасугрел у дози од 10 mg у наредних 14 дана. Већа инхибиција агрегације тромбоцита је примећена код пацијената који су прешли на прасугрел 10 mg у односу на оне који су лечени клопидогрелом у дози од 150 mg. У студији на 276 пацијената са ACS који су подвргнути перкутаној коронарној интервенцији (PCI), пребацивање са почетне ударне дозе клопидогрелом од 600 mg или плацеба, примењених након пријема у болницу, а пре коронарне ангиографије, на ударну дозу од 60 mg прасугрела примењеног за време перкутане коронарне интервенције довело је до сличне повећане инхибиције агрегације тромбоцита током 72 сата колико је трајало испитивање.

Клиничка ефикасност и безбедност

Акутни коронарни синдром (енгл. *acute coronary syndrome,* ACS)
У III фази клиничке студије (TRITON) поредила се примена прасугрела и клопидогрела истовремено са применом ацетилсалицилне киселине и другом стандардном терапијом. Студија TRITON је била мултицентрична, интернационална, рандомизована, двоструко слепа студија са паралелним групама у којој је учествовало укупно 13608 пацијената. Пацијенти су имали ACS са умереном до високо ризичном нестабилном ангином (UA), NSTEMI или STEMI и били су подвргнути перкутаној

коронарној интервенцији.

Пацијенти са UA/NSTEMI симптомима присутним током 72 сата или STEMI симптомима присутним у периоду између 12 сати до 14 дана, су рандомизовани по увиду у анатомију коронарног стабла. Пацијенти са STEMI у току 12 сати од настанка симптома и планирани примарно за перкутану коронарну интервенцију су могли бити рандомизовани и без ових података. У случају свих пацијената, ударна доза је могла бити примењена у било ком тренутку између рандомизације и 1 сата по изласку пацијента из сале за катетеризацију.

Пацијенти који су рандомизовани да приме прасугрел (ударна доза 60 mg праћена дозом од 10 mg једном дневно) или клопидогрел (ударна доза 300 mg праћена дозом од 75 mg једном дневно) били су на терапији са медијаном од 14,5 месеци (највише 15 месеци, а најмање 6 месеци праћења). Пацијенти су такође добијали и ацетилсалицилну киселину (75 mg до 325 mg једном дневно). Као критеријум за искључивање из студије била је примена било ког тиенопиридина током 5 дана пре почетка студије. Друга врста терапије, као што су хепарин и GPIIb/IIIa инхибитори, су били примењивани према одлуци лекара. Приближно 40% пацијената (у свакој од терапијских група) су примали GPIIb/IIIa инхибиторе у циљу фармаколошке подршке перкутаној коронарној интервенцији (нема доступних информација о типу примењеног инхибитора GPIIb/IIIa). Приближно 98% пацијената (у свакој од испитиваних група) директно је примало антитромботичке лекове (хепарин, хепарин мале молекулске масе, бивалирудин или друге лекове) као подршка перкутаној коронарној интервенцији.

Као параметар за мерење примарног исхода у студији било је време до појаве кардиоваскуларног узрока смрти, несмртоносног инфаркта миокарда или несмртоносног можданог удара. Анализа композитног параметра праћења целокупне популације са ACS (комбиноване UA/NSTEMI и STEMI кохорти) показала је статистичку супериорност прасугрела у односу на клопидогрел у UA/NSTEMI кохорти ($p < 0,05$).

Целокупна популација са ACS-ом:

Прасугрел је показао већу ефикасност у поређењу са клопидогрелом у смањењу догађаја, примарног обједињеног крајњег исхода као и претходно дефинисаних секундарних крајњих исхода, укључујући тромбозу стента (видети Табелу 3). Корист од примене прасугрела је била приметна током прва 3 дана и трајала је до краја студије. Већа ефикасност је била праћена повећањем броја великих крварења (видети одељке 4.4 и 4.8). Популација пацијената је била 92% беле расе, 26% жена и 39% старости ≥ 65 година. Користи од примене прасугрела су биле независне од примене друге акутне и дуготрајне кардиоваскуларне терапије, укључујући хепарин/хепарин мале молекулске масе, бивалирудин, интравенске инхибиторе GPIIb/IIIa, хиполипемике, бета блокаторе и ACE инхибиторе. Ефикасност прасугрела је била независна од дозе ацетилсалицилне киселине (75 mg до 325 mg једном дневно). Примена оралних антикоагуланаса, антиагрегационих лекова који нису испитивани као и хронична примена НСАИЛ није била дозвољена у TRITON студији. У целокупној популацији са ACS, примена прасугрела је била удружена са мањом инциденцом смртног исхода кардиоваскуларног узрока, несмртоносног инфаркта миокарда или несмртоносног можданог удара у поређењу са применом клопидогрела, независно од почетних карактеристика испитиване популације као што су узраст, пол, телесна маса, географско порекло, примена GPIIb/IIIa инхибитора и типа стента. Корист је пре свега, била услед значајног смањења броја несмртоносних инфаркта миокарда (видети Табелу 3). Пацијенти са дијабетесом су имали значајно смањење примарних и свих секундарних композитних параметара праћења исхода.

Корист од примене прасугрела је била мања код пацијената ≥ 75 година у односу на ону запажену код пацијената < 75 година. Пацијенти ≥ 75 година су били у повећаном ризику од крварења, укључујући и оне са смртним исходом (видети одељке 4.2, 4.4 и 4.8). Пацијенти ≥ 75 година код којих је корист са применом прасугрела била више изражена укључују оне са дијабетесом, STEMI, повећаним ризиком од тромбозе стента или догађајима који се понављају.

Код пацијената који су у анамнези имали транзиторни исхемијски напад (TIA) или исхемијски мождани удар пре више од 3 месеца од почетка терапије прасугрелом, није било смањења у примарним обједињеним параметрима праћења исхода.

Табела 3: Пацијенти са крајњим исходима у примарној анализи TRITON студије

Крајњи исходи	**Прасугрел + АСК**	**Клопидогрел +АСК**	**Hazard Ratio (HR) (95% CI)**	**p-вредност**
Целокупна популација са ACS	**(N = 6813) %**	**(N = 6795) %**		
Догађаји примарног композитног исхода Кардиоваскуларни узрок смрти, Несмртоносни инфаркт миокарда или Несмртоносни мождани удар	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
Примарни исходи појединачних догађаја				
Смрт услед кардиоваскуларног узрока	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Несмртоносни инфаркт миокарда	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Несмртоносни мождани удар	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI Догађаји примарног композитног исхода	**(N = 5044) %**	**(N = 5030) %**		
Смрт услед кардиоваскуларног узрока, несмртоносни инфаркт миокарда или несмртоносни мождани удар	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
Смрт услед кардиоваскуларног узрока	1,8	1,8	0,979 (0,732,1,309)	0,885
Несмртоносни инфаркт миокарда	7,1	9,2	0,761 (0,663,0,873)	< 0,001
Несмртоносни мождани удар	0,8	0,8	0,979 (0,633,1,513)	0,922
STEMI Догађаји примарног композитног исхода	**(N = 1769) %**	**(N = 1765) %**		
Смрт услед кардиоваскуларног узрока, несмртоносни инфаркт миокарда или несмртоносни мождани удар	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
Смрт услед кардиоваскуларног узрока	2,4	3,3	0,738 (0,497,1,094)	0,129
Несмртоносни инфаркт миокарда	6,7	8,8	0,746 (0,588,0,948)	0,016
Несмртоносни мождани удар	1,2	1,1	1,097 (0,590,2,040)	0,770

У целокупној популацији са ACS, анализа сваког секундарног параметра праћења исхода је показала значајну корист (p < 0,001) од примене прасугрела у односу на клопидогрел. Ово је укључивало сигурну или вероватну тромбозу стента на крају студије (0,9% према 1,8%; HR (енгл. *Hazard ratio)* (0,498; интервал поузданости 0,364; 0,683); смрт услед кардиоваскуларног узрока, несмртоносни инфаркт миокарда или хитна реваскуларизација циљног крвног суда у року од 30 дана (5,9% према 7,4%; HR 0,784; интервал поузданости 0,688; 0,894); смрт због било ког узрока, несмртоносни инфаркт миокарда или несмртоносни мождани удар до краја студије (10,2% према 12,1%; HR 0,831; интервал поузданости 0,751, 0,919); смрт услед кардиоваскуларног узрока, несмртоносни инфаркт миокарда, несмртоносни мождани удар или рехоспитализација због срчаног исхемијског догађаја до краја студије (11,7% према 13,8%; HR 0,838; интервал поузданости 0,762; 0,921). Анализа свих узрока смрти није показала било коју значајну разлику између прасугрела и клопидогрела у укупној популацији са ACS (2,76% према 2,90%), у UA/NSTEMI популацији (2,58% према 2,41%) и у STEMI популацији (3,28% према 4,31%).

Примена прасугрела је повезана са смањењем тромбозе стента од 50% током периода праћења од 15 месеци. Смањење тромбозе стента са прасугрелом је примећено и на почетку након поступка и после више од 30 дана након њега и за стентове необложене леком (енгл. *metal bare stent*), као и за оне који излучују лек (енгл. *drug eluting stent*).

У анализи пацијената који су преживели исхемијски догађај, прасугрел је био удружен са смањењем инциденце накнадних догађаја обухваћених примарним параметрима праћења исхода (7,8% за прасугрел према 11,9% за клопидогрел).

Иако је крварење било повећано применом прасугрела, анализа обједињених параметара праћења исхода: смрти услед било ког узрока, несмртоносних инфаркта миокарда, несмртоносних можданих удара и обилних крварења према TIMI критеријумима која нису била повезана са CABG, показала је да је пресугрел ефикаснији у односу на клопидогрел (HR 0,87; 95% интервал поузданости 0,79 до 0,95; p = 0,004). У TRITON студији, на сваких 1000 пацијената који су добијали прасугрел, било је 22 пацијента мање са инфарктом миокарда и 5 пацијената више са обилним крварењем (према TIMI критеријумима) које није било повезано са CABG, у односу на пацијенте који су лечени клопидогрелом.

Резултати фармакодинамске/фармакогеномске студије код 720 пацијената азијског порекла, са ACS код којих је рађена перкутана коронарна интервенција показали су да се већи нивои инхибиције тромбоцита достижу са прасугрелом у односу на клопидогрел и да је ударна доза од 60 mg прасугрела са дозом одржавања од 10 mg одговарајући режим дозирања код пацијената азијског порекла који су имали телесну масу од најмање 60 kg и били млађи од 75 година (видети одељак 4.2).

Током клиничке студије која је трајала 30 месеци (TRILOGY–ACS) код 9326 пацијената са UA/NSTEMI ACS перкутане коронарне интервенције који су медицински лечени без реваскуларизације (неодобрена индикација), прасугрел није значајно смањио учесталост комбинованих параметара праћења исхода: смрти због кардиоваскуларних узрока, инфаркта миокарда или можданог удара, у односу на клопидогрел. Стопе обилних крварења према TIMI критеријумима (укључујући животно угрожавајуће, смртоносно и интракранијално крварење) су биле сличне код пацијената лечених прасугрелом и оних лечених клопидогрелом. Пацијенти ≥ 75 година или они телесне масе мање од 60 kg (N=3022) су били рандомизовани да добијају 5 mg прасугрела. Као и код пацијената < 75 година и телесне масе ≥ 60 kg који су били на терапији са 10 mg прасугрела, није било разлике између 5 mg прасугрела и 75 mg клопидогрела у погледу кардиоваскуларних исхода. Стопе великих крварења су биле сличне код пацијената лечених са 5 mg прасугрела и оних на терапији са 75 mg клопидогрела. Доза од 5 mg прасугрела је омогућила већи антитромботички ефекат него клопидогрел 75 mg. Прасугрел треба примењивати са опрезом код пацијената ≥ 75 година и код пацијената телесне масе < 60 mg (видети одељке 4.2, 4.4 и 4.8).

Током студије која је трајала 30 дана (ACCOAST) код 4033 пацијента са NSTEMI и са повећаним вредностима тропонина, који су били заказани за коронарну ангиографију праћену PCI током 2 до 48

сати после рандомизације, испитаници који су примали ударну дозу од 30 mg прасугрела у просеку 4 сата пре коронарне ангиографије, а затим ударну дозу од 30 mg у време перкутане коронарне интервенције (N=2037) имали су повећани ризик од перипроцедуралног крварења које није било повезано са CABG и без додатне користи у односу на пацијенте који су примали ударну дозу од 60 mg у време спровођења перкутане коронарне интервенције (N=1996). Специфично, прасугрел није значајно смањио учесталост комбинованих параметара праћења исхода: смрти услед кардиоваскуларног узрока, инфаркта миокарда, можданог удара, хитне реваскуларизације или неопходну примену инхибитора гликопротеина (GP) IIb/IIIa током 7 дана од рандомизације, код испитаника који су примали прасугрел пре коронарне ангиографије у односу на пацијенте који су примали пуну ударну дозу прасугрела у време PCI. Стопа главних безбедносних параметара за сва TIMI обилна крварења (CABG и не-CABG догађаји) током 7 дана од рандомизације код свих пацијената на терапији је била значајно већа код испитаника који су добијали прасугрел пре коронарне ангиографије у односу на пацијенте који су примали пуну ударну дозу прасугрела током PCI. Према томе, код UA/NSTEMI пацијената, код којих је коронарна ангиографија спроведена у току 48 сати по пријему, ударну дозу лека треба применити током PCI (видети одељке 4.2, 4.4 и 4.8).

Педијатријска популација
У студији TADO, треће фазе, испитивана је употреба прасугрела (n=171) у поређењу са плацебом (n=170), у циљу смањења вазо-оклузивне кризе код пацијената узраста од 2 године до мање од 18 година са анемијом српастих ћелија. У испитивању није испуњен ниједан од примарних ни секундарних параметара праћења исхода. Свеукупно, нису утврђени нови безбедносни налази за монотерапију прасугрелом у овој популацији пацијената.

5.2. Фармакокинетички подаци

Прасугрел је пролек који се брзо метаболише *in vivo* до активног метаболита и неактивних метаболита. Изложеност активном метаболиту (AUC) показује умерену до малу интериндивидуалну (27%) и интраиндивидуалну (19%) варијабилност. Фармакокинетика прасугрела је слична код здравих испитаника, пацијената са стабилном атеросклерозом и пацијената који се подвргавају перкутаној коронарној интервенцији.

Ресорпција
Ресорпција и метаболизам прасугрела су брзи, са највећом концентрацијом у плазми (C_{max}) активног метаболита која се јавља за приближно 30 минута. Изложеност активном метаболиту (AUC) се повећава пропорционално у оквиру терапијских доза. У студији на здравим испитаницима, на AUC активног метаболита није утицало узимање оброка са високим садржајем масти и калорија, али је C_{max} био смањен за 49%, а време до постизања C_{max} (T_{max}) је било повећано са 0,5 до 1,5 сата. Прасугрел је био примењиван независно од оброка у TRITON студији. Према томе, прасугрел се може примењивати независно од оброка; међутим, примена ударне дозе прасугрела на празан стомак може утицати на бржи почетак дејства лека (видети одељак 4.2).

Дистрибуција
Везивање активног метаболита за хумани албумин у серуму (4% пуферовани раствор) било је 98%.

Биотрансформација
Прасугрел се не може открити у плазми после оралне примене. Брзо се хидролизује у цревима до тиолактона, који се затим конвертује у активни метаболит у једном кораку преко цитохрома P450, примарно преко CYP3A4 и CYP2B6 и у мањој мери преко CYP2C9 и CYP2C19. Активни метаболит се даље метаболише до два инактивна једињења путем S-метилације или коњугације са цистеином.

Код здравих испитаника, пацијената са стабилном атеросклерозом и пацијената са акутним коронарним синдромом који примају прасугрел, није било значајног ефекта на фармакокинетику лека или способност инхибиције агрегације тромбоцита у случају генетске варијације CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 или CYP2C19.

Елиминација

Око 68% дозе прасугрела се елиминише преко урина и 27% преко фецеса, у облику неактивних метаболита. Активни метаболит има полувреме елиминације од око 7,4 сати (у опсегу 2 до 15 сати).

Фармакокинетика код посебних популација

Старије особе:

У студији на здравим испитаницима између 20 до 80 година, старост није имала значајан ефекат на фармакокинетику прасугрела, нити на његову инхибицију агрегације тромбоцита. У великом клиничком испитивању фазе III, просечна процењена изложеност (AUC) активног метаболита је била 19% већа код веома старих пацијената (старости ≥ 75 година) у односу на испитанике старости < 75 година. Прасугрел треба опрезно примењивати код пацијената старости ≥ 75 година због потенцијалног ризика од крварења у овој популацији (видети одељке 4.2 и 4.4). У студији на испитаницима са стабилном атеросклерозом, средња AUC вредност активног метаболита код пацијената старости ≥ 75 година који су узимали 5 mg прасугрела је био око половине вредности у односу на онај код пацијената старости < 65 година који су узимали 10 mg прасугрела и антитромбоцитни ефекат дозе од 5 mg је био смањен али не и инфериоран у односу на 10 mg.

Оштећење функције јетре:

Није неопходно прилагођавање дозе код пацијената са благо до умерено оштећеном функцијом јетре (*Child Pugh* класа А и Б). Фармакокинетика прасугрела и његова инхибиција агрегације тромбоцита су биле сличне код испитаника са благо до умерено оштећеном функцијом јетре у поређењу са здравим испитаницима. Фармакокинетика и фармакодинамика прасугрела код пацијената са тешко оштећеном функцијом јетре нису испитиване. Прасугрел се не сме користити код пацијената са тешким оштећењем функције јетре (видети одељак 4.3).

Оштећење функције бубрега:

Није неопходно прилагођавање дозе код пацијената са оштећеном функцијом бубрега, укључујући пацијенте у терминалној фази бубрежне болести. Фармакокинетика прасугрела и његово дејство на инхибицију агрегације тромбоцита су сличне код пацијената са умереним оштећењем функције бубрега (GFR 30 < 50 ml/min/1,73 m^2) и здравих испитаника. Прасугрелом посредована инхибиција агрегације тромбоцита је такође била слична код пацијената у терминалној фази бубрежне болести којима је била неопходна хемодијализа у односу на здраве особе, иако су C_{max} и AUC активног метаболита били смањени за 51%, односно 42%, код пацијената у терминалној фази бубрежне болести.

Телесна маса:

Просечна изложеност (AUC) активног метаболита прасугрела је око 30 до 40% већа код здравих испитаника и пацијената телесне масе < 60 kg у односу на оне телесне масе ≥ 60 kg. Прасугрел треба примењивати са опрезом код пацијената телесне масе < 60 kg због потенцијалног ризика од крварења у овој популацији (видети одељак 4.4). У студији на испитаницима са стабилном атеросклерозом, средња AUC вредност активног метаболита код пацијената < 60 kg који су узимали 5 mg прасугрела је била 38% мања него код пацијената ≥ 60 kg који су узимали 10 mg прасугрела и антитромботички ефекат дозе од 5 mg је био сличан ономе при примени дозе од 10 mg.

Етничка припадност:

У клиничко фармаколошким испитивањима, након прилагођавања телесној маси, AUC вредност активног метаболита била је око 19% већа код испитаника из Кине, Јапана и Кореје у поређењу са испитаницима припадницима беле расе, посебно се то односило на већу изложеност код испитаника азијског порекла телесне масе < 60 kg. Није било разлике у изложености код испитаника из Кине, Јапана и Кореје. Изложеност код испитаника пореклом из Африке и Латинске Америке је била слична као код испитаника беле расе. Не препоручује се прилагођавање дозе само на основу етничке припадности.

Пол:

Фармакокинетика прасугрела била је слична код мушкараца и жена, код здравих испитаника и пацијената.

Педијатријска популација:

Фармакокинетика и фармакодинамика прасугрела нису процењиване у педијатријској популацији (видети одељак 4.2).

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Претклинички подаци добијени на основу конвенционалних студија безбедносне фармакологије, токсичности поновљених доза, генотоксичности, карциногеног потенцијала или репродуктивне токсичности, не указују на посебне ризике при примени лека код људи.

Ефекти у претклиничким студијама су примећени само при изложености леку која је процењена довољно већом од максималне изложености код људи, што указује на мали значај за клиничку примену.

Студије токсичности на ембриофетални развој код пацова и кунића нису пружиле доказе о малформацијама које би биле последица примене прасугрела. При примени веома великих доза (> 240 пута већим од препоручене дневне дозе одржавања код људи на основу mg/m^2) које су изазвале ефекте на матерналну телесну масу и/или унос хране, дошло је и до благог смањења телесне масе окота (у односу на контролну групу). У пренаталним и постнаталним студијама на пацовима, примена лека код мајки није имала ефекат на понашање или репродуктивни развој окота у дозама до 240 пута већим од препоручених дневних доза одржавања код људи (на основу mg/m^2).

Није примећена појава тумора изазваних леком током двогодишње студије на пацовима са изложеностима прасугрелу које су биле и 75 пута веће од препоручених терапијских изложености код људи (засновано на изложености у плазми активног и главних циркулишућих метаболита). Код мишева који су били изложени великим дозама током 2 године (> 75 пута изложености код људи), регистрована је повећана инциденца тумора (хепатоцелуларни аденоми) али се сматра да је то последица прасугрелом узроковане ензимске индукције. Ова повезаност тумора јетре и леком изазване ензимске индукције, која је специфична код глодара, је добро документована у литератури. Повећање броја тумора јетре применом прасугрела код мишева се не сматра релевантним ризиком за људе.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Pynetra, 5 mg, филм таблете:

Језгро филм таблете:
Кросповидон (тип А);
Лактоза, монохидрат;
Кроскармелоза-натријум;
Целулоза, микрокристална;
Сахароза-стеарат.

Филм (облога) таблете:
Хипромелоза;
Лактоза, монохидрат;
Титан-диоксид (Е171);
Триацетин;
Талк;
Гвожђе(III)-оксид, жути (Е172).

Pynetra, 10 mg, филм таблете:

Језгро филм таблете:
Кросповидон (тип А);
Лактоза, монохидрат;
Кроскармелоза-натријум;
Целулоза, микрокристална;
Сахароза-стеарат.

Филм (облога) таблете:
Хипромелоза;
Лактоза, монохидрат;
Титан-диоксид (Е171);
Триацетин;
Талк;
Гвожђе (III)-оксид, жути (Е172);
Гвожђе (III)-оксид, црвени (Е172).

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Овај лек не захтева посебне услове чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

Блистер од алуминијум/алуминијум фолије садржи 10 филм таблета.
У картонској кутији се налазе 3 блистера (укупно 30 филм таблета).

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Милентија Поповића 5а, Београд – Нови Београд

8. БРОЈ(ЕВИ) ДОЗВОЛЕ(А) ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Pynetra, 5 mg, филм таблете: 003197448 2025
Pynetra, 10 mg, филм таблете: 003197662 2025

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 23.12.2020.
Датум последње обнове дозволе: 11.06.2026.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Јун, 2026.