**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Tosynal

5 mg

10 mg

film tableta

prasugrel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tosynal, 5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg prasugrela.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 54,1 mg laktoze i 0,18 mg saharoze.

Tosynal 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg prasugrela.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 108,2 mg laktoze i 0,36 mg saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, pogledati odjelјak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Tosynal, 5 mg: Žute, dugulјaste, bikonveksne film tablete sa utisnutim „F1” sa jedne strane.

Tosynal, 10 mg: Narandžaste, dugulјaste, bikonveksne film tablete sa utisnutim „F2” sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

**4.1. Terapijske indikacije**

Lijek Tosynal primjenjen istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom, indikovan je u prevenciji aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (tj. nestabilnom anginom, infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta [UA/NSTEMI] ili infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta [STEMI]) koji se podvrgavaju primarnoj ili odloženoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI).

Za dodatne informacije, pogledati odelјak 5.1.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

*Odrasli*

Terapiju lijekom Tosynal treba započeti jednokratnom udarnom dozom od 60 mg i zatim nastaviti dozom od 10 mg jednom dnevno. Kod pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris ili infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta, kada se koronarna angiografija sprovodi u toku 48 sati od prijema, udarnu dozu treba primjeniti u vrijeme perkutane koronarne intervencije (pogledati odjelјke 4.4, 4.8 i 5.1). Pacijenti koji uzimaju lijek Tosynal treba takođe da uzimaju acetilsalicilnu kiselinu (u dnevnoj dozi od 75 mg do 325 mg).

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji, prijevremeni prekid primjene bilo kog antitrombocitnog lijeka, uklјučujući lijek Tosynal, može povećati rizik od nastanka tromboze, infarkta miokarda ili smrtnog ishoda uslijed postojećeg obolјenja. Preporučuje se terapija u trajanju do 12 meseci, osim ukoliko prekid terapije nije klinički indikovan (pogledati odjelјke 4.4 i 5.1).

*Pacijenti ≥ 75 godina*

Primjena lijeka Tosynal kod pacijenata starijih od 75 godina se generalno ne preporučuje. Ukoliko je ipak, poslije pažlјive ljekarske procjene koristi/rizika za individualnog pacijenta (vidjeti odjelјak 4.4) procjenjeno da je primjena ovog lijeka neophodna u ovoj uzrasnoj grupi, terapiju treba započeti udarnom dozom od 60 mg, a nastaviti smanjenom dnevnom dozom održavanja od 5 mg. Pacijenti stariji od 75 godina pokazuju veću osjetlјivost prema krvarenju, kao i veću izloženost aktivnom metabolitu prasugrela (pogledati odjelјke 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

*Pacijenti tjelesne mase ˂ 60 kg*

Kod ovih pacijenata terapiju lijekom Tosynal treba započeti jednokratnom udarnom dozom od 60 mg i zatim nastaviti dnevnom dozom održavanja od 5 mg. Ne preporučuje se primjena doze održavanja od 10 mg. Razlog tome je povećana izloženost aktivnom metabolitu prasugrela, kao i povećani rizik od krvarenja kod pacijenata tjelesne mase manje od 60 kg kada se primjenjuje dnevna doza od 10 mg, jednom dnevno, u odnosu na pacijente koji imaju 60 kg ili više (pogledati odjelјke 4.4, 4.8 i 5.2).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Nije neophodno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uklјučujući i pacijente koji su u terminalnoj fazi bolesti bubrega (vidjeti odjelјak 5.2). Terapijsko iskustvo kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno (vidjeti odjelјak 4.4).

*Oštećenje funkcije jetre*

Nije neophodno podešavanje doze kod osoba sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh klasa A i B) (pogledati odjelјak 5.2). Terapijsko iskustvo kod pacijenata sa blagim i umjerenim poremećajem funkcije jetre je ograničeno (pogledati odjelјak 4.4). Lijek Tosynal je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh klasa C).

*Pedijatrijska populacija*

Bezbjednost i efikasnost primjene lijeka Tosynal kod djece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Dostupni su ograničeni podaci za primjenu lijeka kod djece sa anemijom srpastih ćelija (pogledati odjelјak 5.1).

Način primjene

Oralna upotreba.

Lijek Tosynal se može primjenjivati sa hranom ili bez nje. Primjena udarne doze od 60 mg prasugrela ujutru prije obroka, može izazvati brži početak dejstva (vidjeti odjelјak 5.2). Nemojte lomiti tabletu.

**4.3. Kontraindikacije**

Preosjetlјivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjelјku 6.1.

Aktivno patološko krvarenje.

Moždani udar ili prolazni ishemijski napad u istoriji bolesti.

Teško oštećenje funkcije jetre (Child Pugh klasa C).

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

*Rizik od krvarenja*

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

* starije od 75 godina (vidjeti u nastavku),
* koji imaju sklonost ka krvarenju (npr. uslijed nedavne traume, nedavne hirurške intervencije, nedavnog ili rekurentnog gastrointestinalnog krvarenja ili prisustva aktivnog peptičkog ulkusa),
* tjelesne mase manje od 60 kg (pogledati odjelјke 4.2 i 4.8). Kod ovih pacijenata se ne preporučuje primjena doze održavanja od 10 mg. U tim slučajevima treba primjeniti dozu održavanja od 5 mg.
* koji istovremeno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, uklјučujući oralne antikoagulanse, klopidogrel, nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL) i fibrinolitike.

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

Primjena lijeka kod pacijenata koji imaju 75 godina ili više generalno se ne preporučuje i treba je početi sa oprezom i nakon pažlјive ljekarske procjene koristi i rizika za individualnog pacijenta koja ukazuje da korist u pogledu prevencije ishemijskih događaja prevazilazi rizik od ozbilјnih krvarenja. Tokom kliničkog ispitivanja III faze ovi pacijenti su bili u većem riziku od krvarenja, uklјučujući fatalna krvarenja, u odnosu na pacijente mlađe od 75 godina. Ukoliko se lijek ipak propiše, treba primjeniti manju dozu održavanja, od 5 mg na dan; doza održavanja od 10 mg se ne preporučuje (pogledati odjelјke 4.2 i 4.8).

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

Pacijente treba uputiti da vrijeme krvarenja može biti duže nego što je uobičajeno tokom primjene prasugrela (u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom), i da treba da prijave svako neuobičajeno krvarenje (mjesto ili trajanje) svom ljekaru.

*Rizik od krvarenja povezan sa vremenom primjene udarne doze kod pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI)*

Tokom kliničkog ispitivanja kod pacijenata sa NSTEMI (ACCOAST studija), u kome su pacijenti bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji tokom 2 do 48 sati posle randomizacije, primjena udarne doze prasugrela u prosjeku 4 sata prije koronarne angiografije je povećala rizik od većih i manjih periproceduralnih krvarenja u poređenju sa udarnom dozom prasugrela primjenjenom u vrijeme perkutane koronarne intervencije. Prema tome, kod pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris/infarktom miokarda bez ST elevacije, kod kojih se koronarna angiografija primjenjuje u toku 48 sati po prijemu, udarnu dozu lijeka treba primjeniti u vrijeme perkutane koronarne intervencije (pogledati odjelјke 4.2, 4.8 i 5.1).

*Hirurška intervencija*

Pacijente treba savjetovati da prije zakazivanja hirurške intervencije i prije početka uzimanja bilo kog drugog lijeka, obavijeste ljekara ili stomatologa da uzimaju prasugrel. Ukoliko se pacijent podvrgava elektivnoj hirurškoj intervenciji i antitrombocitni efekat nije poželјan, primjenu prasugrela treba prekinuti najmanje 7 dana prije intervencije. Povećana učestalost (trostruko) i težina krvarenja se mogu javiti kod pacijenata podvrgnutih koronarnoj arterijskoj bajpas premosnici (CABG) unutar 7 dana nakon prekida prasugrela (pogledati odjelјak 4.8). Korist i rizik od primjene prasugrela treba pažlјivo razmotriti kod pacijenata kod kojih nije definisana anatomska struktura koronarnih krvnih sudova, a urgentna koronarna arterjiska bajpas premosnica postoji kao mogućnost.

*Reakcije preosjetlјivosti uklјučujući angioedem*

Reakcije preosjetlјivosti, uklјučujući angioedem, su prijavlјene kod pacijenata koji uzimaju prasugrel, uklјučujući i pacijente koji imaju reakcije preosjetlјivosti na klopidogrel u istoriji bolesti. Savetuje se praćenje eventualnih znakova preosjetlјivosti kod pacijenata sa poznatom alergijom na tienopiridine (pogledati odjelјak 4.8).

*Trombotička trombocitopenična purpura (TTP)*

TTP je prijavlјena tokom primjene prasugrela. TTP je ozbilјno stanje i zahtjeva brzu primjenu terapije.

*Morfin i drugi opioidi*

Zabilježena je smanjena efikasnost prasugrela prilikom istovremene primjene prasugrela i morfina (pogledati odjelјak 4.5).

*Laktoza*

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom “Lapp laktaze” ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

*Saharoza*

Ovaj lijek sadrži saharozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijomili saharoza-izomaltaze insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

*Varfarin:*

Istovremena primjena prasugrela sa derivatima kumarina, izuzev varfarina nije ispitivana. Zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, varfarin (ili drugi derivati kumarina) i prasugrel treba sa oprezom primjenjivati istovremeno (pogledati odjelјak 4.4).

*Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL):*

Istovremena hronična primjena NSAIL sa prasugrelom nije ispitivana. Zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, hronična primjena NSAIL (uklјučujući COX-2 inhibitore) i prasugrela treba da bude sa povećanim oprezom (pogledati odjelјak 4.4).

Prasugrel se može istovremeno primjenjivati sa lijekovima koji se metabolišu preko enzima citohroma R450 (uklјučujući statine) ili lijekovima koji su induktori ili inhibitori enzima citohroma R450. Prasugrel se takođe može istovremeno primjenjivati sa acetilsalicilnom kiselinom, heparinom, digoksinom i lijekovima koji povećavaju pH u želucu, uklјučujući inhibitore protonske pumpe i H2 blokatore. Iako nije ispitivan u specifičnim studijama interakcija, prasugrel je istovremeno primjenjivan tokom kliničkih ispitivanja III faze sa heparinom male molekulske mase, bivalirudinom i GP IIb/IIIa inhibitorima (nema dostupnih informacija o tipu primjenjenih GP IIb/IIIa inhibitora) bez dokaza o klinički značajnim štetnim interakcijama.

Dejstva drugih lijekova na prasugrel

*Acetilsalicilna kiselina (ASA):*

Prasugrel se primjenjuje istovremeno sa ASA. Iako je moguća farmakodinamska interakcija sa ASA koja dovodi do mogućeg povećanog rizika od krvarenja, dokazi o efikasnosti i bezbjednosti prasugrela potiču upravo od pacijenata koji su istovremeno liječeni sa ova dva lijeka.

*Heparin:*

Pojedinačna intravenska bolus doza nefrakcionisanog heparina (100 U/kg) nije značajno promjenila

inhibiciju agregacije trombocita posredovanu prasugrelom. Takođe, prasugrel nije značajno promjenio uticaj heparina na parametre koagulacije. Prema tome, oba lijeka se mogu primjenjivati istovremeno. Moguć je povećani rizik od krvarenja kada se prasugrel i heparin primjenjuju istovremeno.

*Statini:*

Atorvastatin (80 mg dnevno) nije promjenio farmakokinetiku prasugrela i njegovo dejstvo na inhibiciju agregacije trombocita. Prema tome, statini koji su supstrati CYP3A ne bi trebalo da imaju uticaj na farmakokinetiku prasugrela ili njegovo dejstvo na inhibiciju agregacije trombocita.

*Lijekovi koji povećavaju pH u želucu:*

Svakodnevna istovremena primjena ranitidina (N2 blokator) ili lansoprazola (inhibitor protonske pumpe) nije promjenila vrijednosti PIK-a i Tmax aktivnog metabolita prasugrela, ali je smanjila Cmax za 14%, odnosno 29%. Tokom kliničkih ispitivanja III faze, prasugrel je primjenjivan nezavisno od toga da li su istovremeno primjenjivani inhibitori protonske pumpe ili H2 blokatori.

Primjena udarne doze prasugrela od 60 mg bez istovremene primjene inhibitora protonske pumpe može imati kao posljedicu brži početak dejstva.

*Inhibitori CYP3A:*

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

*Induktori citohroma R450:*

Rifampicin (600 mg na dan), potentni induktor CYP3A i CYP2B6, induktor CYP2C9, CYP2C19, i CYP2C8 nije značajno promjenio farmakokinetiku prasugrela. Prema tome, poznati CYP3A induktori kao što su rifampicin, karbamazepin i drugi induktori citohroma R450 ne bi trebalo da imaju značajan uticaj na farmakokinetiku aktivnog metabolita.

*Morfin i drugi opioidi:*

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

Uticaj lijeka Tosynal na druge lijekove

*Digoksin:*

Prasugrel nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku digoksina.

*Lijekovi koji se metabolišu preko CYP2C9:*

Prasugrel ne inhibira CYP2C9 i ne utiče na farmakokietiku S- varfarina. Zbog mogućnosti da poveća rizik od krvarenja, potreban je oprez prilikom istovremene primjene varfarina i prasugrela (pogledati odjelјak 4.4)

*Lijekovi koji se metabolišu preko CYP2B6*:

Prasugrel je slab inhibitor CYP2B6. Kod zdravih osoba, prasugrel je za 23% smanjio izloženost hidroksibupropionu, metabolitu bupropiona koji se metaboliše putem CYP2B6. Ovaj uticaj je vjerovatno od kliničkog značaja samo u slučaju kada se prasugrel istovremeno primjenjuje sa lijekovima za koje je CYP2B6 jedini metabolički put i imaju malu terapijsku širinu (npr. ciklofosfamid, efavirenz).

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nisu izvođene kliničke studije kod trudnica ili dojilјa.

Trudnoća

Ispitivanja na laboratorijskim životinjama ne ukazuju na direktan štetni uticaj na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (pogledati odjelјak 5.3). Zbog toga što ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja nisu uvijek predvidiva u odnosu na humanu populaciju, prasugrel treba primjenjivati u toku trudnoće samo ukoliko potencijalna korist za majku prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se prasugrel izlučuje u majčino mlijeko kod lјudi. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se prasugrel izlučuje putem mlijeka. Primjena prasugrela tokom dojenja se ne preporučuje.

Plodnost

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

**4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama**

Očekuje se da prasugel nema ili ima zanemarlјiv uticaj na sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama.

**4.8. Neželјena dejstva**

***Sažetak bezbjedonosnog profila***

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

Krvarenje

*Krvarenje koje nije povezano sa koronarnom arterijskom bajpas pemosnicom (CABG)*

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

**Tabela 1: Incidenca većih krvarenja koja nisu povezana sa CABGa (% pacijenata)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Događaj** | **Svi pacijenti sa AKS** | | **UA/NSTEMI** | | **STEMI** | |
| **Prasugrelb**  **+ASA**  **(N = 6741)** | **Klopidogrelb**  **+ASA**  **(N = 6716)** | **Prasugrelb**  **+ASA**  **(N = 5001)** | **Klopidogrelb**  **+ASA**  **(N = 4980)** | **Prasugrelb**  **+ASA**  **(N = 1740)** | **Klopidogrelb**  **+ASA**  **(N = 1736)** |
| TIMI veliko krvarenje**c** | 2,2 | 1,7 | 2,2 | 1,6 | 2,2 | 2,0 |
| Životno ugrožavajuća**d** | 1,3 | 0,8 | 1,3 | 0,8 | 1,2 | 1,0 |
| Smrtonosni | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,4 | 0,1 |
| Simptomat-ska ICH**e** | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,2 |
| Neophodna inotropna terapija | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,2 |
| Neophodna hirurška intervencija | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 0,2 |
| Neophod-na transfuzija (≥ 4 jedinice) | 0,7 | 0,5 | 0,6 | 0,3 | 0,8 | 0,8 |
| TIMI manje krvarenje **f** | 2,4 | 1,9 | 2,3 | 1,6 | 2,7 | 2,6 |

*a Centralni određeni događaji definisani prema TIMI kriterijumima.*

*b Druga standardna terapija primjenjivala se po potrebi.*

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

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

*e ICH=intrakranijalna hemoragija*

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

*Pacijenti ≥ 75 godina*

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

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

*\* TRITON studija kod pacijenata sa AKS podvrgnutih PCI*

*\*\* TRILOGY-ACS studija kod pacijenata koji nisu podvrgnuti PCI (vidjeti odjelјak 5.1)*

*a 10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela ukoliko je tjelesna masa < 60 kg*

*Pacijenti < 60 kg*

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

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

*\*TRITON studija kod pacijenata sa AKS podvrgnutih PCI*

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

*a 10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela ukoliko je tjelesna masa ≥75 kg*

*Pacijenti tjelesne mase ≥ 60 kg i uzrasta ˂ 75 godina*

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

*Krvarenje povezano sa CABG*

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

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

Tokom kliničke studije kod pacijenata sa NSTEMI (ACCOAST studija), u kojoj su pacijenti trebali biti podvrgnuti koronarnoj angiografiji tokom 2 do 48 sati posle randomizacije, oni pacijenti koji su dobijali udarnu dozu od 30 mg u prosjeku 4 sata prije koronarne angiografije, a zatim udarnu dozu od 30 mg za vrijeme PCI, imali su povećani rizik od pojave periproceduralnog krvarenja (koje nije povezano sa CABG) i bili su bez dodatne koristi u odnosu na pacijente koji su primali udarnu dozu od 60 mg za vrijeme PCI intervencije (vidjeti odjelјke 4.2 i 4.4).

Stope krvarenja (prema TIMI kriterijumima) koje nisu bile povezane sa CABG intervencijom kod pacijenata tokom 7 dana su bile:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Neželјena reakcija** | **Prasugrel pre koronarne angiografijea (N=2037)**  **%** | **Prasugrel za vrijeme PCIa**  **(N=1996)**  **%** |
| Veliko krvarenje prema TIMIb | 1,3 | 0,5 |
| Životno ugrožavajućec | 0,8 | 0,2 |
| Smrtonosno | 0,1 | 0,0 |
| Simptomatska ICHd | 0,0 | 0,0 |
| Potreban inotropni lijek | 0,3 | 0,2 |
| Potrebna hirurška intervencija | 0,4 | 0,1 |
| Potrebna transfuzija (≥4 jedinice) | 0,3 | 0,1 |
| Manje krvarenje prema TIMIe | 1,7 | 0,6 |

*a Druge standardne terapije primjenjene su po potrebi. Protokol kliničke studije je predvidjeo primjenu acetilsalicilne kiseline za sve pacijente i dnevnu dozu održavanja prasugrela.*

*b Bilo koje intrakranijalno krvarenje (ICH) ili klinički očigledno krvarenje udruženo sa padom koncentracije hemoglobina ≥ 5 g/dL.*

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

*d ICH = intrakranijalna hemoragija*

*e Klinički očigledno krvarenje udruženo sa padom koncentracije hemoglobina od ≥ 3 g/dL ali ˂ 5 g/dL.*

***Tabelarni prikaz neželјenih reakcija***

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

veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), rijetko (≥ 1/10000 do < 1/1000), veoma rijetko (< 1/10000), nepoznata učestalost (ne može se procjeniti na osnovu dostupnih

podataka).

**Tabela 2: Hemoragijske i nehemoragijske neželјene reakcije**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Klasa sistema organa** | **Često** | **Povremeno** | **Rijetko** | **Nepoznata učestalost** |
| *Poremećaji krvi i limfnog sistema* | Anemija |  | Trombocitopenija | Tromotička trombocitopenijska purpura (TTP) *–videti odelјak 4.4* |
| *Poremećaji imunskog sistema* |  | Reakcije preosetlјivosti uklјučujući angiodem |  |  |
| *Poremećaji oka* |  | Krvarenje oka |  |  |
| *Vaskularni poremećaji* | Hematom |  |  |  |
| *Respiratorni,*  *torakalni i*  *medijastinalni*  *poremećaji* | Epistaksa | Hemoptizija |  |  |
| *Gastrointestinalni poremećaji* | Gastrointestinalno krvarenje | Retroperitonealna  hemoragija,  rektalna  hemoragija,  prisustvo svježe  krvi u stolici,  gingivalno  krvarenje |  |  |
| *Poremećaji kože i*  *potkožnog tkiva* | Osip  Ekhimoze |  |  |  |
| *Poremećaji bubrega i urinarnog sistema* | Hematurija |  |  |  |
| *Opšti poremećaji*  *i reakcije na*  *mestu primene* | Hematom na  mjestu punkcije  krvnog suda,  hemoragija na  mjestu punkcije |  |  |  |
| *Povrede, trovanja*  *i proceduralne*  *komplikacije* | Kontuzija | Postproceduralna  hemoragija | Subkutani hematom |  |

Kod pacijenata sa ili bez TIA ili moždanog udara u istoriji bolesti, incidenca moždanog udara u kliničkog ispitivanja III faze je bila sljedeća (videti odelјak 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 sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

**5.1. Farmakodinamske karakteristike**

**Farmakoterapijska grupa:** Inhibitori agregacije trombocita, isklјučujući heparin

**ATC šifra:** B01AC22

*Mehanizam dejstva/Farmakodinamska dejstva*

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

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

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

Podaci u vezi prelaska sa jednog lijeka na drugi: Poslije primjene 75 mg klopidogrela jednom dnevno tokom 10 dana, 40 zdravih osoba je prešlo na prasugrel 10 mg, sa udarnom dozom od 60 mg ili bez nje. Slična ili veća inhibicija agregacije trombocita je primjećena sa prasugrelom. Direktnim prelaskom na udarnu dozu prasugrela od 60 mg došlo je do bržeg početka veća inhibicija trombocita. Nakon primjene udarne doze od 900 mg klopidogrela (sa acetilsalicilnom kiselinom), 56 ispitanika sa akutnim koronarnim sindromom je bilo ili na terapiji prasugrelom u dozi od 10 mg jednom dnevno ili klopidogrelom u dozi od 150 mg jednom dnevno, tokom 14 dana, a zatim je prešlo, u narednih 14 dana ili na klopidogrel u dozi od 150 mg ili prasugrel u dozi od 10 mg. Veća inhibicija agregacije trombocita je primjećena kod pacijenata koji su prešli na prasugrel 10 mg u odnosu na one koji su liječeni klopidogrelom u dozi od 150 mg. U studiji na 276 pacijenata sa AKS koji su podvrgnuti PCI, prebacivanje sa početne udarne doze klopidogrelom od 600 mg ili placeba, primjenjenih na prijemu u bolnicu, a prije koronarne angiografije, na udarnu dozu od 60 mg prasugrela primjenjenog za vrijeme PCI, došlo je do sličnog povećanja inhibicije agregacije trombocita tokom 72 sata trajanja studije.

*Klinička efikasnost i bezbjednost*

*Akutni koronarni sindrom (AKS)*

Kod kliničkog ispitivanja III faze (TRITON) poredila se primjena prasugrela i klopidogrela, oba primjenjena istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom i drugom standardnom terapijom. Studija TRITON je bila multicentrična, internacionalna, randomizovana, dvostruko slijepa studija sa paralelnim grupama i ukupno 13608 pacijenata. Pacijenti su imali AKS sa umjerenim do visoko rizičnim UA, NSTEMI ili STEMI i bili su podvrgnuti PCI.

Pacijenti sa UA/NSTEMI tokom 72 sata od pojave simptoma ili STEMI - u periodu između 12 sati do 14 dana od pojave simptoma, su randomizovani na osnovu koronarne anatomije. Pacijenti sa STEMI u toku 12 sati od nastanka simptoma i planirani primarno za PCI su mogli biti randomizovani i bez ovih podataka. U slučaju svih pacijenata, udarna doza je mogla biti primjenjena u bilo kom trenutku između randomizacije i 1 sata po izlasku pacijenta iz sale za kateterizaciju.

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

Kao primarni parametar za mjerenje krajnjeg ishoda u studiji je bilo vrijeme do prve pojave kardiovaskularnog uzroka smrti, nesmrtonosnog infarkta miokarda ili nesmrtonosnog moždanog udara. Analiza objedinjenih parametara praćenja ishoda u cijeloj populaciji sa AKS (kombinovane UA/NSTEMI i STEMI kohorte) je pokazala statističku superiornost prasugrela u odnosu na klopidogrel u UA/NSTEMI kohorti (r ˂ 0,05).

*Cjelokupna populacija sa AKS-om:*

Prasugrel je pokazao veću efikasnost u odnosu na klopidogrel u smanjenju primarnih objedinjenih krajnjih ishoda kao i prethodno definisanih sekundarnih ishoda, uklјučujući trombozu stenta (vidjeti tabelu 3). Korist od primjene prasugrela je bila primjetna tokom prva 3 dana i trajala je do kraja studije. Veća efikasnost je bila praćena povećanjem broja većih krvarenja (vidjeti odjelјke 4.4 i 4.8). Populacija pacijenata je bila 92% bijele rase, 26% žena i 39% uzrasta ≥ 65 godina. Koristi od primjene prasugrela su bile nezavisne od primjene druge akutne i dugotrajne kardiovaskularne terapije, uklјučujući heparin/heparin male molekulske mase, bivalirudin, intravenske inhibitore GPIIb/IIIa, hipolipemike, beta blokatore i ACE inhibitore. Efikasnost prasugrela je bila nezavisna od doze acetilsalicilne kiseline (75 mg do 325 mg jednom dnevno). Primjena oralnih antikoagulanasa, antiagregacijskih lijekova koji nisu ispitivani kao i hronična primjena NSAIL nije bila dozvolјena u TRITON studiji. U cjelokupnoj populaciji sa AKS, primjena prasugrela je bila udružena sa manjom incidencom smrti uslijed kardiovaskularnih uzroka, nesmrtonosnih infarkta miokarda ili nesmrtonosnih moždanih udara u poređenju sa primjenom klopidogrela, nezavisno od početnih karakteristika ispitivane populacije kao što su uzrast, pol, tjelesna masa, geografsko poreklo, primena GPIIb/IIIa inhibitora i tipa stenta. Korist je pre svega, bila uslijed značajnog smanjenja broja nesmrtonosnih infarkta miokarda (vidjeti tabelu 3). Pacijenti sa dijabetesom su imali značajno smanjenje primarnih i svih sekundarnih objedinjenih parametara praćenja ishoda.

Korist od primjene prasugrela je bila manja kod pacijenata ≥ 75 godina u odnosu na onu zapaženu kod pacijenata ˂ 75 godina. Pacijenti ≥ 75 godina su bili u povećanom riziku od krvarenja, uklјučujući i smrtonosna (vidjeti odjelјke 4.2, 4.4 i 4.8). Pacijenti ≥ 75 godina kod kojih je korist sa primjenom prasugrela bila više izražena uklјučuju one sa dijabetesom, STEMI, povećanim rizikom od tromboze stenta ili događajima koji se ponavlјaju.

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

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

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

U cjelokupnoj populaciji sa AKS, analiza svakog sekundarnog parametra praćenja ishoda je pokazala značajnu korist (r ˂ 0,001) od primjene prasugrela u odnosu na klopidogrel. Ovo je uklјučivalo sigurnu ili vjerovatnu trombozu stenta na kraju studije (0,9% prema 1,8%; HR (0,498; interval pouzdanosti 0,364; 0,683); smrt uslijed kardiovaskularnog uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda ili hitna revaskularizacija cilјnog krvnog suda do 30 dana (5,9% prema 7,4%; HR 0,784; interval pouzdanosti 0,688; 0,894); smrt zbog bilo kog uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda ili nesmrtonosni moždani udar do kraja studije (10,2% prema 12,1%; HR 0,831; interval pouzdanosti 0,751, 0,919); smrt uslijed kardiovaskularnog uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda, nesmrtonosni moždani udar ili rehospitalizacija zbog srčanog ishemijskog događaja do kraja studije (11,7% prema 13,8%; HR 0,838; interval pouzdanosti 0,762; 0,921). Analiza svih uzroka smrti nije pokazala značajnu razliku između prasugrela i klopidogrela u ukupnoj populaciji sa AKS (2,76% prema 2,90%), u UA/NSTEMI populaciji (2,58% prema 2,41%) i u STEMI populaciji (3,28% prema 4,31%).

Primjena prasugrela je bila udružena sa smanjenjem tromboze stenta od 50% tokom perioda praćenja od 15 meseci. Smanjenje tromboze stenta sa prasugrelom je primjećena i na početku i poslije više od 30 dana i za metalne stentove kao i za one koji izlučuju lijek.

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

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

Rezultati farmakodinamske/farmakogenomske studije u Aziji na 720 pacijenata, sa AKS kod kojih je rađena PCI su pokazali da su veći nivoi inhibicije trombocita dostignuti sa prasugrelom u odnosu na klopidogrel i da je udarna doza od 60 mg prasugrela nastavljena sa dozom održavanja od 10 mg odgovarajući dozažni režim kod pacijenata azijskog porekla koji su imali tjelesnu masu od najmanje 60 kg i bili mlađi od 75 godina (vidjeti odjelјak 4.2).

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

Tokom studije koja je trajala 30 dana (ACCOAST) na 4033 pacijenta sa NSTEMI i sa povišenim

troponinom, koji su bili zakazani za koronarnu angiografiju praćenu PCI tokom 2 do 48 sati poslije randomizacije, ispitanici koji su primali udarnu dozu od 30 mg prasugrela u prosjeku 4 sata prije koronarne angiografije, a zatim dozu održavanja od 30 mg u vrijeme PCI (N=2037) imali su povećani rizik od periproceduralnog krvarenja koje nije bilo povezano sa CABG i bez dodatne koristi u odnosu na pacijente koji su primali udarnu dozu od 60 mg u vrijeme sprovođenja PCI (N=1996). Specifično, prasugrel nije značajno smanjio učestalost objedinjenih parametara praćenja ishoda: smrti uslijed kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda, moždanog udara, hitne revaskularizacije ili neophodnu primjenu inhibitora glikoproteina (GP) IIb/IIIa tokom 7 dana od randomizacije, kod ispitanika koji su primali prasugrel prije koronarne angiografije u odnosu na pacijente koji su primali punu udarnu dozu prasugrela u vrijeme PCI. Stopa glavnih bezbjedonosnih parametara za sva TIMI velika krvarenja (CABG i ne-CABG događaji) tokom 7 dana od randomizacije kod svih pacijenata na terapiji je bila značajno veća kod ispitanika koji su dobijali prasugrel prije koronarne angiografije u odnosu na pacijente koji su primali punu udarnu dozu prasugrela u vrijeme PCI. Prema tome, kod UA/NSTEMI pacijenata, kod kojih je koronarna angiografija sprovedena u toku 48 sati po prijemu, udarnu dozu lijeka treba primjeniti u vrijeme PCI (vidjeti odjelјke 4.2, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Studija TADO je ispitivala primjenu prasugrela (n=171) u poređenju sa placebom (n=170) kod pacijenata uzrasta od 2 godine do manje od 18 godina, u terapiji anemije srpastih ćelija za smanjenje vazookluzivne krize u trećoj fazi studije. Ispitivanje nije postiglo nijedan od primarnih ni sekundarnih prametara praćenja ishoda. Sveukupno, nisu utvrđeni novi bezbjedonosni nalazi za monoterapiju prasugrelom u ovoj populaciji pacijenata.

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

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

Apsorpcija

Resorpcija i metabolizam prasugrela su brzi, sa najvećom koncentracijom u plazmi (Cmax) aktivnog metabolita koja se javlјa za oko 30 minuta. Izloženost aktivnom metabolitu (PIK) se povećava proporcionalno u okviru terapijskog doznog intervala. U studiji na zdravim osobama, na PIK aktivnog metabolita nije uticalo uzimanje obroka sa visokim sadržajem masti i kalorija, ali je Cmax bio smanjen za 49%, a vrijeme do postizanja Cmax (Tmax) je bilo povećano za 0,5 do 1,5 sat. Prasugrel je bio primjenjivan nezavisno od obroka u TRITON studiji. Prema tome, prasugrel se može primjenjivati nezavisno od obroka; međutim, primjena udarne doze prasugrela ujutru prije obroka može uticati na brži početak dejstva lijeka (vidjeti odjelјak 4.2).

Raspodjela

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

Biotransformacija

Prasugrel se ne može otkriti u plazmi posle oralne primjene. Brzo se hidrolizuje u crevima do tiolaktona, koji se zatim konvertuje u aktivni metabolit u jednom koraku preko citohroma R450, primarno preko CYP3A4 i CYP2B6 i u manjoj meri preko CYP2C9 i CYP2C19. Aktivni metabolit se dalјe metaboliše do dva inaktivna jedinjenja putem S-metilacije ili konjugacije sa cisteinom.

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

Eliminacija

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

Farmakokinetika kod posebnih populacija

*Stariji pacijenti:*

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

*Oštećenje funkcije jetre:*

Nije neophodno podešavanje doze kod pacijenata sa blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child Pugh klasa A i B). Farmakokinetika prasugrela i njegova inhibicija agregacije trombocita su bile slične kod pacijenata sa blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave osobe. Farmakokinetika i farmakodinamika prasugrela kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre nije ispitivana. Prasugrel se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre (vidjeti odjelјak 4.3).

*Oštećenje funkcije bubrega:*

Nije neophodno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, uklјučujući pacijente u terminalnoj fazi bubrežne bolesti. Farmakokinetika prasugrela i njegova inhibicija agregacije trombocita su slične kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 30˂50 ml/min/1,73 m2) i zdravih osoba. Prasugrelom posredovana inhibicija agregacije trombocita je takođe bila slična kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kojima je bila neophodna hemodijaliza u odnosu na zdrave osobe, iako su Cmax i PIK aktivnog metabolita bili smanjeni za 51%, odnosno 42%, kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti.

*Tjelesna masa:*

Prosječna izloženost (PIK) aktivnog metabolita prasugrela je oko 30 do 40% veća kod zdravih osoba i pacijenata tjelesne mase ˂ 60 kg u odnosu na one tjelesne mase ≥ 60 kg. Prasugrel treba primjenjivatisa oprezom kod pacijenata tjelesne mase ˂ 60 kg zbog potencijalnog rizika od krvarenja u ovoj populaciji (vidjeti odjelјak 4.4). U studiji na ispitanicima sa stabilnom aterosklerozom, srednja vrednost PIK-a aktivnog metabolita kod pacijenata ˂ 60 kg koji su uzimali 5 mg prasugrela je bila 38% manja nego kod pacijenata ≥ 60 kg koji su uzimali 10 mg prasugrela i antitrombocitni efekat doze od 5 mg je bio sličan onome pri primjeni doze od 10 mg.

*Etnička pripadnost:*

U kliničko farmakološkim ispitivanjima, posle prilagođavanja u pogledu tjelesne mase, PIK aktivnog metabolita je bio oko 19% veći kod osoba iz Kine, Japana i Koreje u odnosu na pripadnike bijele rase, posebno se to odnosilo na veću izloženost kod osoba iz Azije tjelesne mase ˂ 60 kg. Nema razlike u izloženosti kod osoba iz Kine, Japana i Koreje. Izloženost kod osoba poreklom iz Afrike i Latinske Amerike je bila slična kao kod osoba bijele rase. Ne preporučuje se podešavanje doze samo na osnovu etničke pripadnosti.

*Pol:*

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

*Pedijatrijska populacija:*

Farmakokinetika i farmakodinamika prasugrela nisu procjenjivane u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti odjelјak 4.2).

**5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti primjene**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbjedonosne farmakologije, toksičnosti ponovlјenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala ili reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primjeni lijeka kod lјudi. Efekti u pretkliničkim studijama su primjećeni samo pri izloženosti lijeku koja je procjenjena dovolјno većom od maksimalne izloženosti kod lјudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu.

Studije toksičnosti na embriofetalni razvoj kod pacova i kunića nisu pružile dokaze o malformacijama koje bi bile posljedica primjene prasugrela. Pri primjeni veoma velikih doza ( ˃ 240 puta većim od preporučene dnevne doze održavanja kod lјudi na osnovu mg/m2) koje su izazvale efekte na maternalnu tjelesnu masu i/ili unos hrane, došlo je i do blagog smanjenja tjelesne mase okota (u odnosu na kontrolnu grupu). U prenatalnim i postnatalnim studijama kod pacova, primjena lijeka kod majki nije imala efekat na ponašanje ili reproduktivni razvoj okota u dozama do 240 puta većim od preporučenih dnevnih doza održavanja kod lјudi (na osnovu mg/m2).

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

**6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Tabletno jezgro:

Krospovidon

Laktoza, monohidrat

Kroskarmeloza-natrijum

Celuloza, mikrokristalna

Saharoza-stearat

Film obloga:

Hipromeloza

Laktoza, monohidrat

Titan-dioksid (E 171)

Triacetin

Talk

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172) (samo za film tablete od 10 mg)

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

**6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰C.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Tosynal, 5 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje: blister pakovanje (alu/alu folija) koji sadrži 10 tableta.

Spoljašne pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži 30 tableta od 5 mg (3 blistera), i Uputstvo za pacijenta.

Tosynal 10 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje: blister pakovanje (alu/alu folija) koji sadrži 10 tableta.

Spoljašne pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži 30 tableta od 10 mg (3 blistera), i Uputstvo za pacijenta.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)**

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br.12,

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br.12,

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­04-07.3-1-6940/19 od 02.09.2020.

­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­04-07.3-1-6941/19 od 02.09.2020.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKE LIJEKA

Oktobar, 2021