

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tosynal 5 mg filmom obložene tablete
Tosynal 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tosynal 5 mg: jedna tableta sadrži 5 mg prasugrela.
Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 54,1 mg laktoze (u obliku hidrata) i 0,18 mg saharoze (u obliku stearata).

Tosynal 10 mg: jedna tableta sadrži 10 mg prasugrela.
Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 108,2 mg laktoze (u obliku hidrata) i 0,36 mg saharoze (u obliku stearata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tosynal 5 mg: žute, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „F1” na jednoj strani, dimenzija 10,55 x 5,35 mm.
Tosynal 10 mg: narančaste, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „F2” na jednoj strani, dimenzija 13,25 x 6,75 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tosynal, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK), indiciran je za sprječavanje aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (tj. nestabilnom anginom, infarktom miokarda bez elevacije ST-spojnice [engl. *unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction, UA/NSTEMI*] ili infarktom miokarda s elevacijom ST-spojnice [engl. *ST segment elevation myocardial infarction, STEMI*]) koji su podvrgnuti primarnoj ili odgođenoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention, PCI*).

Za dodatne informacije molimo vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Liječenje lijekom Tosynal treba započeti jednokratnom udarnom dozom od 60 mg, a zatim nastaviti s 10 mg jedanput na dan. U bolesnika s UA-om/NSTEMI-jem, u kojih se koronarna angiografija provodi unutar 48 sati nakon primitka u bolnicu, udarna doza smije se dati samo u vrijeme perkutane koronarne intervencije (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). Bolesnici koji uzimaju Tosynal moraju svakodnevno uzimati i acetilsalicilatnu

kiselinu (ASK) (u dozi od 75 mg do 325 mg).

U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (engl. *acute coronary syndrome*, ACS) podvrgnutih PCI-u, prerani prekid primjene bilo kojeg antitrombotičnog lijeka, uključujući Tosynal, može povećati rizik od tromboze, infarkta miokarda ili smrti kao komplikacije bolesnikove osnovne bolesti. Preporučuje se liječenje u trajanju do 12 mjeseci osim ako je obustava primjene lijeka Tosynal klinički indicirana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina

Primjena lijeka Tosynal općenito se ne preporučuje u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina. Ako nakon pažljive procjene koristi i rizika u svakog pojedinog bolesnika liječnik koji propisuje terapiju (vidjeti dio 4.4) ipak ocijeni da je primjena ovog lijeka neophodna u bolesnika u dobnoj skupini ≥ 75 godina, tada se nakon udarne doze od 60 mg mora propisati niža doza održavanja od 5 mg. Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina skloniji su krvarenju i izloženi su većoj koncentraciji aktivnog metabolita prasugrela (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Bolesnici tjelesne težine < 60 kg

Treba dati jednokratnu udarnu dozu lijeka Tosynal od 60 mg, a zatim nastaviti liječenje u dozi od 5 mg jedanput na dan. Ne preporučuje se doza održavanja od 10 mg. Razlog tomu je povećana izloženost aktivnom metabolitu prasugrela i povećan rizik od krvarenja nakon primjene doze od 10 mg na dan u bolesnika tjelesne težine < 60 kg u usporedbi s bolesnicima tjelesne težine ≥ 60 kg (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2). Terapijsko iskustvo u bolesnika s oštećenjem bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B) (vidjeti dio 5.2). Terapijsko iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre je ograničeno (vidjeti dio 4.4). Tosynal je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tosynal u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u djece s anemijom srpastih stanica (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Tosynal se može uzimati s hranom ili bez nje. Primjena udarne doze od 60 mg prasugrela natašte može omogućiti najbrži početak djelovanja (vidjeti dio 5.2). Tablete se ne smiju drobiti niti lomiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivno patološko krvarenje.

Moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA) u anamnezi.

Teško oštećenje jetre (Child-Pugh stadij C).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

U kliničkom ispitivanju faze III (TRITON) glavni kriteriji za isključenje bili su, između ostalog, povećan rizik od krvarenja, anemija, trombocitopenija te patološki intrakranijalni nalazi u anamnezi. Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom podvrgnuti PCI-ju koji su bili liječeni prasugrelom i ASK-om imali su povećan rizik kako od značajnih tako i od manjih krvarenja prema TIMI klasifikaciji. Stoga se primjena prasugrela u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja smije razmotriti samo onda kada se procijeni da dobiti u smislu prevencije ishemijskih događaja nadilazi rizik od ozbiljnih krvarenja. To se osobito odnosi na bolesnike:

- u dobi od ≥ 75 godina (vidjeti u nastavku);
- koji su skloni krvarenju (npr. zbog nedavne traume, nedavnog kirurškog zahvata, nedavnog ili opetovanog gastrointestinalnog krvarenja ili aktivnog peptičkog ulkusa);
- tjelesne težine < 60 kg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). U tih se bolesnika ne preporučuje doza održavanja od 10 mg. Mora se primjenjivati doza održavanja od 5 mg;
- koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, uključujući oralne antikoagulanse, klopidogrel, nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) te fibrinolitike.

U bolesnika s aktivnim krvarenjem u kojih je potrebno antagonizirati farmakološke učinke prasugrela možda će biti primjerena transfuzija trombocita.

Primjena prasugrela u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina općenito se ne preporučuje i smije se provoditi samo uz oprez tek nakon što liječnik koji propisuje terapiju pažljivo procijeni koristi i rizike u pojedinog bolesnika i zaključi da koristi u smislu prevencije ishemijskih događaja nadilazi rizik od ozbiljnih krvarenja. U kliničkom ispitivanju faze III ti su bolesnici bili izloženi većem riziku od krvarenja, uključujući i ona sa smrtnim ishodom, u usporedbi s bolesnicima u dobi od < 75 godina. Ako se lijek propisuje, mora se primjenjivati niža doza održavanja od 5 mg. Doza održavanja od 10 mg se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Ograničeno je terapijsko iskustvo s prasugrelom u bolesnika s oštećenjem bubrega (uključujući one u terminalnoj fazi bubrežne bolesti) te u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre. Ti bolesnici mogu imati povećan rizik od krvarenja. Stoga prasugrel u tih bolesnika treba primjenjivati uz oprez.

Bolesnicima treba napomenuti da bi moglo trajati dulje nego obično da se zaustavi krvarenje dok uzimaju prasugrel (u kombinaciji s ASK-om) te da svom liječniku moraju prijaviti svako neuobičajeno krvarenje (mjesto ili trajanje krvarenja).

Rizik od krvarenja povezan s vremenom primjene udarne doze kod NSTEMI-ja

U kliničkom ispitivanju u bolesnika s NSTEMI-jem (ispitivanje ACCOAST), u kojem su bolesnici bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji unutar 2 do 48 sati nakon randomizacije, udarna doza prasugrela primijenjena prosječno 4 sata prije koronarne angiografije povećala je rizik od značajnih i manjih krvarenja tijekom postupka u usporedbi s primjenom udarne doze prasugrela u vrijeme perkutane koronarne intervencije. Stoga se u bolesnika s UA-om/NSTEMI-jem, u kojih se koronarna angiografija provodi unutar 48 sati nakon primitka u bolnicu, udarna doza mora dati u vrijeme perkutane koronarne intervencije (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.1).

Kirurški zahvat

Bolesnike treba upozoriti da obavijeste liječnika ili stomatologa da uzimaju prasugrel prije planiranja bilo kojeg kirurškog zahvata i prije početka uzimanja bilo kojeg novog lijeka. Ako se u bolesnika planira elektivni kirurški zahvat pri kojem nije poželjan antitrombotični učinak, primjena prasugrela mora se prekinuti najmanje 7 dana prije operacije. U bolesnika koji su podvrgnuti operaciji ugradnje prenosnica koronarnih arterija (engl. *coronary artery bypass graft*, CABG) mogu se povećati učestalost (trostruko) i težina krvarenja unutar 7 dana od prestanka primjene prasugrela (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pažljivo procijeniti koristi i rizike liječenja prasugrelom u bolesnika u kojih nije poznata anatomija koronarnog krvožilja, a u kojih postoji mogućnost za hitan CABG.

Preosjetljivost uključujući angioedem

Reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem, prijavljene su u bolesnika koji su primali prasugrel, uključujući i bolesnike koji su ranije imali reakciju preosjetljivosti na klopidoogrel. Preporučuje se nadzor bolesnika s poznatom alergijom na tienopiridine kako bi se uočili znakovi preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Kod primjene prasugrela prijavljen je TTP. TTP je ozbiljna bolest koja zahtijeva hitno liječenje.

Morfin i drugi opiodi

U bolesnika koji su istodobno primali prasugrel i morfin zabilježena je smanjena djelotvornost prasugrela (vidjeti dio 4.5).

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Saharoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Varfarin

Nije ispitivana istodobna primjena prasugrela s derivatima kumarina osim varfarina. Zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, istodobna primjena varfarina (ili drugih derivata kumarina) i prasugrela mora se provoditi uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

Nije ispitivana istodobna primjena kod kroničnog liječenja NSAIL-ima. Zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, prasugrel treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su na kroničnoj terapiji NSAIL-ima (uključujući COX-2 inhibitore) (vidjeti dio 4.4).

Prasugrel se može primjenjivati istodobno s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću enzima citokroma P450 (uključujući statine) kao i s lijekovima koji su induktori ili inhibitori enzima citokroma P450. Prasugrel se također može primjenjivati istodobno s ASK-om, heparinom, digoksinom i lijekovima koji povišuju želučani pH, uključujući i inhibitore protonske pumpe i blokatore H₂ receptora. Iako nisu provedena specifična ispitivanja interakcija, prasugrel se u kliničkom ispitivanju faze III primjenjivao s heparinom niske molekulske težine, bivalirudinom i inhibitorima GP IIb/IIIa (nema podataka o vrsti GP IIb/IIIa inhibitora) bez znakova klinički značajnih štetnih interakcija.

Učinci drugih lijekova na prasugrel

Acetilsalicilatna kiselina

Prasugrel se mora primjenjivati zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK). Iako je moguća farmakodinamička interakcija s ASK-om koja dovodi do povećanog rizika od krvarenja, djelotvornost i sigurnost prasugrela pokazana je u bolesnika istodobno liječenih ASK-om.

Heparin

Jedna doza nefrakcioniranog heparina (100 U/kg) u obliku intravenske bolusne injekcije nije značajno

promijenila prasugrelom posredovanu inhibiciju agregacije trombocita. Isto tako, prasugrel nije značajno promijenio učinak heparina na parametre koagulacije. Stoga, oba lijeka mogu se istodobno primjenjivati. Moguć je povećan rizik od krvarenja kada se prasugrel primjenjuje istodobno s heparinom.

Statini

Atorvastatin (80 mg dnevno) nije promijenio farmakokinetiku prasugrela niti njegovu inhibiciju agregacije trombocita. Stoga se ne predviđa da će statini koji su supstrati CYP3A utjecati na farmakokinetiku prasugrela ili na njegov inhibitoran učinak na agregaciju trombocita.

Lijekovi koji povisuju želučani pH

Svakodnevna istodobna primjena ranitidina (blokatora H₂ receptora) odnosno lansoprazola (inhibitora protonske pumpe) s prasugrelom nije dovela do promjene vrijednosti AUC-a i T_{max} aktivnog metabolita prasugrela, ali je snizila njegov C_{max} za 14 % odnosno 29 %. U fazi III kliničkog ispitivanja prasugrel se primjenjivao bez obzira na istodobnu primjenu inhibitora protonske pumpe ili blokatora H₂ receptora. Primjenom udarne doze prasugrela od 60 mg bez istodobne primjene inhibitora protonske pumpe može se postići najbrži početak djelovanja.

Inhibitori CYP3A

Ketokonazol (400 mg dnevno), selektivan i snažan inhibitor CYP3A4 i CYP3A5, nije utjecao na prasugrelom posredovanu inhibiciju agregacije trombocita ni na vrijednosti AUC-a i T_{max} aktivnog metabolita prasugrela, ali je smanjio njegov C_{max} za 34 % do 46 %. Stoga se ne predviđa da bi inhibitori CYP3A poput azolnih antimikotika, inhibitora HIV proteaze, klaritromicina, telitromicina, verapamila, diltiazema, indinavira, ciprofloksacina ili soka od grejpa imali značajan učinak na farmakokinetiku aktivnog metabolita.

Induktori citokroma P450

Rifampicin (600 mg dnevno), snažan induktor CYP3A i CYP2B6 te induktor CYP2C9, CYP2C19 i CYP2C8, nije značajno promijenio farmakokinetiku prasugrela. Stoga se ne predviđa da bi poznati induktori CYP3A poput rifampicina, karbamazepina te drugi induktori citokroma P450 imali značajan učinak na farmakokinetiku aktivnog metabolita.

Morfin i drugi opiodi

U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom koji su liječeni morfinom zabilježena je odgođena i smanjena izloženost oralnim inhibitorima P2Y₁₂, uključujući prasugrel i njegov aktivni metabolit. Ta bi interakcija mogla biti povezana sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom te bi mogla vrijediti i za druge opioide. Njezin klinički značaj nije poznat, ali podaci ukazuju na moguću smanjenu djelotvornost prasugrela u bolesnika koji se istodobno liječe prasugrelom i morfinom. U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u kojih se primjena morfina ne može prekinuti, a brza inhibicija P2Y₁₂ smatra se presudnom, može se razmotriti primjena inhibitora P2Y₁₂ za parenteralnu primjenu.

Učinci prasugrela na druge lijekove

Digoksin

Prasugrel nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku digoksina.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C9

Prasugrel nije inhibirao CYP2C9 jer nije utjecao na farmakokinetiku S-varfarina. Zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, istodobna primjena varfarina i prasugrela mora se provoditi uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2B6

Prasugrel je slab inhibitor CYP2B6. U zdravih ispitanika prasugrel je za 23 % smanjio izloženost hidroksibupropionu, metabolitu bupropiona koji se metabolizira putem CYP2B6. Taj će učinak vjerojatno biti od kliničke važnosti samo kada se prasugrel primjenjuje istodobno s lijekovima čiji je jedini

metabolički put CYP2B6 i koji imaju usku terapijsku širinu (npr. ciklofosamid, efavirenz).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena klinička ispitivanja u trudnica i dojilja.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, koćenje i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Budući da se iz ispitivanja reprodukcije na životinjama ne može uvijek predvidjeti odgovor u ljudi, prasugrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist za majku opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se prasugrel u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se prasugrel izlučuje u mlijeko. Primjena prasugrela tijekom dojenja se ne preporučuje.

Plodnost

Prasugrel nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora koji su dobivali peroralne doze do izloženosti 240 puta veće od preporučene dnevne doze održavanja za ljude (na temelju mg/m²).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da prasugrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost prasugrela u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom podvrgnutih PCI-ju procijenjena je u jednom klopidogetrom kontroliranom ispitivanju (TRITON), u kojemu je 6741 bolesnik liječen prasugrelom (udarna doza od 60 mg i doza održavanja od 10 mg jedanput na dan). Medijan trajanja liječenja bio je 14,5 mjeseci (5802 bolesnika liječena su dulje od 6 mjeseci, a 4136 bolesnika dulje od godinu dana). Stopa bolesnika u kojih je zbog nuspojava prekinuta primjena ispitivanog lijeka bila je 7,2 % kod primjene prasugrela te 6,3 % kod primjene klopidogetra. Najčešća nuspojava koja je bila razlogom prekida primjene obaju lijekova bilo je krvarenje (2,5 % kod primjene prasugrela i 1,4 % kod primjene klopidogetra).

Krvarenje

Krvarenja nevezana uz premosnice koronarnih arterija (CABG)

Učestalost bolesnika u kojih je u ispitivanju TRITON došlo do krvarenja nevezanog uz CABG prikazana je u Tablici 1. Incidencija značajnih krvarenja (prema TIMI kriterijima) nevezanih uz CABG, uključujući po život opasna i smrtonosna krvarenja, kao i manjih krvarenja (prema TIMI kriterijima) bila je statistički znatno viša u bolesnika liječenih prasugrelom u odnosu na one liječene klopidogetrom u populaciji bolesnika koji su imali UA/NSTEMI kao i u populaciji svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. U populaciji bolesnika koji su imali STEMI nije zabilježena značajna razlika. Najčešće mjesto spontanog krvarenja bio je gastrointestinalni trakt (stopa od 1,7 % kod primjene prasugrela i stopa od 1,3 % kod primjene klopidogetra), a najčešće mjesto izazvanog krvarenja bilo je mjesto punkcije arterije (stopa od 1,3 % kod primjene prasugrela i stopa od 1,2 % kod primjene klopidogetra).

Tablica 1: Incidencija krvarenja nevezanih uz CABG_a (% bolesnika)

Događaj	Svi bolesnici s akutnim koronarnim sindromom		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b + ASK (N = 6741)	Klopidogrel ^b + ASK (N = 6716)	Prasugrel ^b + ASK (N = 5001)	Klopidogrel ^b + ASK (N = 4980)	Prasugrel ^b + ASK (N = 1740)	Klopidogrel ^b + ASK (N = 1736)
Značajno krvarenje prema TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Životno ugrožavajuće ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Smrtonosno	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Simptomatsko IKK ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
potrebna primjena inotropnih lijekova	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Potrebna kirurška intervencija	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Potrebna transfuzija (≥ 4 jedinice)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Manje krvarenje prema TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

^aCentralno određeni događaji definirani prema kriterijima ispitivačke skupine za trombolizu u infarktu miokarda (engl. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*, TIMI).

^bDruge standardne terapije primijenjene su po potrebi.

^cSvako intrakranijalno krvarenje ili svako klinički zamjetno krvarenje udruženo s padom vrijednosti hemoglobina od ≥ 5 g/dl.

^dŽivotno ugrožavajuće krvarenje podskupina je značajnih krvarenja prema TIMI kriterijima i uključuje oblike krvarenja navedene u nastavku. Bolesnici mogu biti uključeni u više od jednog retka.

^eIKK = intrakranijalno krvarenje.

^fKlinički zamjetno krvarenje udruženo s padom vrijednosti hemoglobina od ≥ 3 g/dl ali < 5 g/dl.

Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina

Stope značajnih odnosno manjih krvarenja (prema TIMI kriterijima) nevezanih uz CABG:

Dob	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 75 godina (N = 1785)*	9,0 % (1,0 % smrtonosna)	6,9 % (0,1 % smrtonosna)
< 75 godina (N = 11 672)*	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)

*Ispitivanje TRITON provedeno u bolesnika s ACS-om koji su podvrgnuti PCI-u.

**Ispitivanje TRILOGY-ACS u bolesnika koji nisu podvrgnuti PCI-u (vidjeti dio 5.1).

^a10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela ako je tjelesna težina < 60 kg.

Bolesnici tjelesne težine < 60 kg

Stope značajnih odnosno manjih krvarenja (prema TIMI kriterijima) nevezanih uz CABG:

Tjelesna težina	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 664)*	10,1 % (0 % smrtonosna)	6,5 % (0,3 % smrtonosna)
≥ 60 kg (N = 12 672)*	4,2 % (0,3 % smrtonosna)	3,3 % (0,1 % smrtonosna)
≥ 60 kg (N = 7845)**	2,2 % (0,2 % smrtonosna) ^a	1,6 % (0,2 % smrtonosna)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 1391)**	1,4 % (0,1 % smrtonosna)	2,2 % (0,3 % smrtonosna)

*Ispitivanje TRITON provedeno u bolesnika s ACS-om koji su podvrgnuti PCI-u.

**Ispitivanje TRILOGY-ACS u bolesnika koji nisu podvrgnuti PCI-u (vidjeti dio 5.1).

^a10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela ako je dob ≥ 75 godina.

Bolesnici tjelesne težine ≥ 60 kg i dobi < 75 godina

U bolesnika tjelesne težine ≥ 60 kg i dobi < 75 godina, stopa značajnih ili manjih krvarenja (prema TIMI kriterijima) nevezanih uz CABG iznosila je 3,6 % uz prasugrel te 2,8 % uz klopidogrel, dok je stopa smrtonosnih krvarenja bila 0,2 % uz prasugrel i 0,1 % uz klopidogrel.

Krvarenje vezano uz CABG

U fazi III kliničkog ispitivanja, u 437 bolesnika tijekom ispitivanja učinjen je CABG. U tih je bolesnika udio značajnih ili manjih krvarenja (prema TIMI kriterijima) vezanih uz CABG bio 14,1 % u skupini koja je dobivala prasugrel te 4,5 % u skupini koja je dobivala klopidogrel. Veći rizik za epizode krvarenja u ispitanika liječenih prasugrelom održao se do najviše 7 dana od posljednje doze ispitivanog lijeka. Među bolesnicima koji su dobili tienopiridin unutar 3 dana prije CABG-a učestalost značajnih ili manjih krvarenja prema TIMI kriterijima iznosila je 26,7 % (12 od 45 bolesnika) u skupini koja je dobivala prasugrel u usporedbi s 5,0 % (3 od 60 bolesnika) u skupini koja je dobivala klopidogrel. Među bolesnicima koji su dobili posljednju dozu tienopiridina u roku od 4 do 7 dana prije CABG-a, učestalost se smanjila na 11,3 % (9 od 80 bolesnika) u skupini koja je dobivala prasugrel, odnosno na 3,4 % (3 od 89 bolesnika) u skupini koja je dobivala klopidogrel. Više od 7 dana nakon prekida primjene lijeka zabilježene stope krvarenja vezanog uz CABG bile su slične u obje terapijske skupine (vidjeti dio 4.4).

Rizik od krvarenja povezan s vremenom primjene udarne doze kod NSTEMI-ja

U kliničkom ispitivanju u bolesnika s NSTEMI-jem (ispitivanje ACCOAST), u kojem su bolesnici bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji unutar 2 do 48 sati nakon randomizacije, bolesnici koji su dobili udarnu dozu od 30 mg u prosjeku 4 sata prije koronarne angiografije te zatim udarnu dozu od 30 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije imali su povećan rizik od krvarenja nevezanog za CABG tijekom postupka, a nisu imali nikakve dodatne koristi u odnosu na bolesnike koji su dobili udarnu dozu od 60 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Stope krvarenja nevezanog za CABG prema TIMI kriterijima tijekom 7 dana bile su kako slijedi:

Nuspojava	Prasugrel prije koronarne angiografije ^a (N = 2037) %	Prasugrel u vrijeme perkutane koronarne intervencije ^a (N = 1996) %
-----------	--	--

Značajno krvarenje prema TIMI ^b	1,3	0,5
životno ugrožavajuće ^c	0,8	0,2
smrtonosno	0,1	0,0
simptomatsko IKK ^d	0,0	0,0
potrebna primjena inotropnih lijekova	0,3	0,2
potrebna kirurška intervencija	0,4	0,1
potrebna transfuzija (≥ 4 jedinice)	0,3	0,1
Manje krvarenje prema TIMI ^e	1,7	0,6

^aDruge standardne terapije primijenjene su po potrebi. Planom kliničkog ispitivanja bilo je predviđeno da svi bolesnici primaju aspirin i dnevnu dozu održavanja prasugrela.

^bSvako intrakranijalno krvarenje ili svako klinički zamjetno krvarenje udruženo s padom vrijednosti hemoglobina ≥ 5 g/dl.

^cŽivotno ugrožavajuće krvarenje podskupina je značajnih krvarenja prema TIMI kriterijima i uključuje oblike krvarenja navedene u nastavku. Bolesnici mogu biti uključeni u više od jednog retka.

^dIKK = intrakranijalno krvarenje.

^eKlinički zamjetno krvarenje udruženo s padom vrijednosti hemoglobina od ≥ 3 g/dl ali < 5 g/dl.

Tablični prikaz nuspojave

U Tablici 2 sažeto su prikazane hemoragijske i nehemoragijske nuspojave u ispitivanju TRITON ili iz spontanijh prijava, klasificirane prema učestalosti i organskim sustavima. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Hemoragijske i nehemoragijske nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Anemija		Trombocitopenija	Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) – vidjeti dio 4.4
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		Preosjetljivost uključujući i angioedem		
<i>Poremećaji oka</i>		Očno krvarenje		
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Hematom			
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	Epistaksa	Hemoptiza		

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Gastrointestinalno krvarenje	Retroperitonealno krvarenje Rektalno krvarenje Hematohezija Krvarenje iz desni		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Osip Ekhimoza			
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Hematurija			
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Hematom na mjestu uboda u krvnu žilu Krvarenje na mjestu uboda			
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Kontuzija	Postproceduralno krvarenje	Potkožni hematom	

U bolesnika koji imaju odnosno nemaju TIA-u ili moždani udar u anamnezi, incidencija moždanog udara u fazi III kliničkog ispitivanja bila je kako slijedi (vidjeti dio 4.4):

TIA ili moždani udar u anamnezi	Prasugrel	Klopidogrel
Da (N = 518)	6,5 % (2,3 % IKK*)	1,2 % (0 % IKK*)
Ne (N = 13 090)	0,9 % (0,2 % IKK*)	1,0 % (0,3 % IKK*)

* IKK = intrakranijalno krvarenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje prasugrelom može dovesti do produljenja vremena krvarenja i posljedičnih komplikacija krvarenja. Nema podataka o reverziji farmakološkog učinka prasugrela, međutim, ako je potrebna brza korekcija produljenog vremena krvarenja, može se razmotriti transfuzija trombocita i/ili drugih krvnih pripravaka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina), ATK oznaka: B01AC22

Mehanizam djelovanja / Farmakodinamički učinci

Prasugrel inhibira aktivaciju i agregaciju trombocita ireverzibilnim vezanjem aktivnog metabolita na ADP receptore tipa P2Y₁₂ na trombocitima. Budući da trombociti sudjeluju u nastanku i/ili razvoju trombotičkih komplikacija aterosklerotske bolesti, inhibicija funkcije trombocita može rezultirati smanjenjem stope kardiovaskularnih događaja poput smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara.

Nakon primjene udarne doze od 60 mg prasugrela inhibicija ADP-om potaknute agregacije trombocita nastupa nakon 15 minuta uz 5 µm ADP-a, a nakon 30 minuta uz 20 µm ADP-a. Maksimalna inhibicija ADP-om potaknute agregacije trombocita prasugrelom iznosi 83 % uz 5 µm ADP-a, odnosno 79 % uz 20 µm ADP-a. U oba se slučaja u 89 % zdravih ispitanika i bolesnika sa stabilnom aterosklerozom postiže najmanje 50 %-tna inhibicija agregacije trombocita unutar sat vremena. Prasugrelom posredovana inhibicija agregacije trombocita iskazuje nisku interindividualnu (9 %) i intraindividualnu (12 %) varijabilnost i uz 5 µm i uz 20 µm ADP-a. Prosječna inhibicija agregacije trombocita u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 74 % uz 5 µm ADP-a, odnosno 69 % uz 20 µm ADP-a. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 3 – 5 dana primjene doze održavanja od 10 mg prasugrela, kojoj je prethodila udarna doza od 60 mg. U više od 98 % ispitanika tijekom primjene doze održavanja postignuta je inhibicija agregacije trombocita od ≥ 20 %.

Agregacija trombocita nakon liječenja se postupno vratila na početne vrijednosti, i to za 7 do 9 dana nakon primjene jednokratne udarne doze prasugrela od 60 mg, odnosno za 5 dana nakon prekida primjene doze održavanja u stanju dinamičke ravnoteže.

Podaci o prebacivanju: nakon primjene klopidogrela u dozi od 75 mg jedanput na dan tijekom 10 dana, 40 zdravih ispitanika prebačeno je na prasugrel u dozi od 10 mg jedanput na dan, s udarnom dozom od 60 mg ili bez nje. Uočena je slična ili jača inhibicija agregacije trombocita uz primjenu prasugrela. Izravnim prebacivanjem na udarnu dozu od 60 mg prasugrela postignut je najbrži nastup pojačane inhibicije agregacije trombocita. Nakon primjene udarne doze klopidogrela od 900 mg (uz ASK), 56 ispitanika s akutnim koronarnim sindromom liječeno je 14 dana ili prasugrelom u dozi od 10 mg jedanput na dan ili klopidogrelom u dozi od 150 mg jedanput na dan, a nakon toga su tijekom sljedećih 14 dana prebačeni na klopidogrel u dozi od 150 mg odnosno prasugrel u dozi od 10 mg. Veća inhibicija agregacije trombocita primijećena je u bolesnika prebačenih na prasugrel u dozi od 10 mg u odnosu na one liječene klopidogrelom u dozi od 150 mg. U ispitivanju u kojem je sudjelovalo 276 bolesnika s ACS-om podvrgnutih PCI-ju, prebacivanje s početne udarne doze od 600 mg klopidogrela ili placeba, primijenjene u trenutku primitka u bolnicu prije koronarne angiografije, na udarnu dozu od 60 mg prasugrela, primijenjenu u vrijeme perkutane koronarne intervencije, dovelo je do sličnog povećanja inhibicije agregacije trombocita tijekom razdoblja od 72 sata, koliko je trajalo ispitivanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Akutni koronarni sindrom (ACS)

U fazi III ispitivanja pod nazivom TRITON uspoređivao se prasugrel s klopidogrelom, pri čemu su se oba primjenjivala istodobno s ASK-om i drugim standardnim lijekovima. TRITON je bilo multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama s 13 608 uključenih bolesnika. Bolesnici su bolovali od akutnog koronarnog sindroma (ACS) s umjerenim do visokim rizikom za razvoj nestabilne angine (UA), infarkta miokarda bez elevacije ST-spojnice (NSTEMI) ili infarkta miokarda s elevacijom ST-spojnice (STEMI) i bili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI).

Bolesnici koji su imali UA/NSTEMI randomizirani su unutar 72 sata od pojave simptoma, a oni koji su imali STEMI u razdoblju između 12 sati i 14 dana od pojave simptoma, s tim da je kod svih prethodno

utvrđena anatomija koronarnog krvožilja. Bolesnike koji su imali STEMI i u kojih je planiran primarni PCI mogli se randomizirati unutar 12 sati od pojave simptoma i bez prethodnog određivanja anatomije koronarnih krvnih žila. Svim se bolesnicima udarna doza mogla primijeniti bilo kada u razdoblju od randomizacije do sat vremena nakon što je bolesnik napustio salu za kateterizaciju.

Bolesnici su randomizirani da dobivaju prasugrel (udarna doza od 60 mg, a zatim 10 mg jedanput na dan) ili klopidogrel (udarna doza od 300 mg, a zatim 75 mg jedanput na dan) te su liječeni tijekom medijana od 14,5 mjeseci (najviše 15 mjeseci uz najmanje 6 mjeseci praćenja nakon liječenja). Bolesnici su dobivali i ASK (75 mg do 325 mg jedanput na dan). Primjena bilo kojeg tienopiridina unutar 5 dana prije uključanja u ispitivanje bila je kriterij za isključenje. Drugi lijekovi poput heparina ili inhibitora GP IIb/IIIa primjenjivani su u skladu s procjenom liječnika. Približno 40 % bolesnika (u svakoj od liječenih skupina) dobivalo je inhibitore GP IIb/IIIa kao potporu PCI-ju (nema podataka o vrsti primijenjenih GP IIb/IIIa inhibitora). Približno 98 % bolesnika (u svakoj od liječenih skupina) dobivalo je antitrombinske lijekove (heparin, heparin niske molekulske težine, bivalirudin ili druge lijekove) kao izravnu potporu PCI-u.

Primarna mjera ishoda ovog ispitivanja bilo je vrijeme do prve pojave smrti uzrokovane kardiovaskularnim (KV) događajem, nesmrtonosnog infarkta miokarda (IM) ili nesmrtonosnog moždanog udara. Analiza kompozitnog ishoda u populaciji svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (združene UA/NSTEMI i STEMI kohorte) ovisila je o dokazivanju statističke superiornosti prasugrela u odnosu na klopidogrel u kohorti bolesnika koji su imali UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Populacija svih bolesnika s ACS-om:

Prasugrel je bio djelotvorniji od klopidogrela u smanjenju broja kompozitnih događaja primarne mjere ishoda kao i unaprijed definiranih događaja koji su činili sekundarne mjere ishoda, uključujući trombozu stenta (vidjeti Tablicu 3). Korist od primjene prasugrela vidjela se već u prva 3 dana i trajala je do kraja ispitivanja. Bolja djelotvornost bila je popraćena povećanjem broja značajnih krvarenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U populaciji bolesnika bilo je 92 % bijelaca, 26 % žena i 39 % osoba u dobi od ≥ 65 godina. Korist od primjene prasugrela bila je neovisna o akutnoj ili dugoročnoj primjeni drugih lijekova za liječenje bolesti srca i krvnih žila, uključujući heparin ili heparin niske molekulske težine, bivalirudin, intravensku primjenu inhibitora GP IIb/IIIa, lijekove za snižavanje lipida, beta-blokatore i inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima. Djelotvornost prasugrela nije ovisila o dozi ASK-a (75 – 325 mg jedanput na dan). U ispitivanju TRITON nije bila dozvoljena primjena oralnih antikoagulanasa, antiagregacijskih lijekova koji nisu bili predmet ispitivanja kao ni kronična primjena NSAID-a. U populaciji svih bolesnika s ACS-om primjena prasugrela je u usporedbi s primjenom klopidogrela bila povezana s nižom incidencijom smrti zbog KV uzroka, nesmrtonosnog IM-a odnosno nesmrtonosnog moždanog udara, bez obzira na početne karakteristike poput dobi, spola, tjelesne težine, geografske regije, primjene inhibitora GP IIb/IIIa i vrste stenta. Korist se primarno temeljila na znatnom smanjenju broja nesmrtonosnih infarkta miokarda (vidjeti Tablicu 3). U ispitivanja s dijabetesom uočeno je znatno smanjenje primarne i svih objedinjenih sekundarnih mjera ishoda.

Korist liječenja prasugrelom u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina bila je manja od one u bolesnika u dobi od < 75 godina. Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina imali su povećan rizik od krvarenja, uključujući i ona smrtonosna (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8). Korist od primjene prasugrela bila je primjetnija u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina koji su imali dijabetes, STEMI, povećan rizik od tromboze stenta te onih u kojih su se događaji ponavljali.

U bolesnika koji su imali TIA-u ili ishemijski moždani udar više od 3 mjeseca prije početka liječenja prasugrelom nije došlo do smanjenja kompozitne primarne mjere ishoda.

Tablica 3: Bolesnici u kojih je nastupio neki događaj uključen u mjeru ishoda u primarnoj analizi ispitivanja TRITON

	Prasugrel + ASK	Klopidogrel + ASK	Omjer hazarda (HR) (95 % CI)	p- vrijednost
Događaji uključeni u mjeru ishoda				
Svi bolesnici s akutnim koronarnim sindromom	(N = 6813) %	(N = 6795) %	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Kompozitni događaji iz primarne mjere ishoda smrt zbog kardiovaskularnog (KV) uzroka, nesmrtonosni IM ili nesmrtonosni moždani udar	9,4	11,5		
Pojedinačni događaji iz primarne mjere ishoda				
smrt zbog KV uzroka	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
nesmrtonosni IM	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
nesmrtonosni moždani udar	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Kompozitni događaji iz primarne mjere ishoda smrt zbog KV uzroka, nesmrtonosni IM ili nesmrtonosni moždani udar	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
smrt zbog KV uzroka	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
nesmrtonosni IM	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
nesmrtonosni moždani udar	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
STEMI	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Kompozitni događaji iz primarne mjere ishoda smrt zbog KV uzroka, nesmrtonosni IM ili nesmrtonosni moždani udar	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
smrt zbog KV uzroka	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
nesmrtonosni IM	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 populaciji svih bolesnika s ACS-om analiza svake od sekundarnih mjera ishoda pokazala je značajnu korist ($p < 0,001$) od primjene prasugrela u odnosu na klopidogrel. Obuhvaćene su sljedeće sekundarne mjere ishoda: dokazana odnosno vjerojatna tromboza stenta na kraju ispitivanja (0,9 % u odnosu na 1,8 %; omjer hazarda (engl. *Hazard Ratio*, HR): 0,498; CI: 0,364; 0,683); smrt zbog KV uzroka, nesmrtonosni IM ili hitna revaskularizacija ciljne krvne žile do 30. dana (5,9 % u odnosu na 7,4 %; HR: 0,784; CI: 0,688; 0,894); smrt zbog bilo kojeg uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda ili nesmrtonosni moždani udar do završetka ispitivanja (10,2 % u odnosu na 12,1 %; HR: 0,831; CI: 0,751; 0,919); smrt zbog KV uzroka, nesmrtonosni IM, nesmrtonosni moždani udar ili ponovna hospitalizacija zbog srčanog ishemijskog događaja do završetka ispitivanja (11,7 % u odnosu na 13,8 %; HR: 0,838; CI: 0,762; 0,921). Analiza smrti zbog bilo kojeg uzroka nije pokazala značajnu razliku između prasugrela i klopidogrela u populaciji svih bolesnika s ACS-om (2,76 % u odnosu na 2,90 %), u populaciji bolesnika koji su imali UA/NSTEMI (2,58 % u odnosu na 2,41 %) kao ni u populaciji bolesnika koji su imali STEMI (3,28 % u odnosu na 4,31 %).

Primjena prasugrela bila je povezana s 50 %-tnim smanjenjem broja tromboza stenta tijekom razdoblja praćenja od 15 mjeseci. Smanjenje broja tromboza stenta kod primjene prasugrela opaženo je i u ranoj fazi liječenja kao i nakon više od 30 dana, a odnosilo se kako na čiste metalne tako i na stentove koji izlučuju lijek.

U analizi bolesnika koji su preživjeli ishemijski događaj uočena je povezanost prasugrela sa smanjenjem incidencije naknadnog razvoja događaja obuhvaćenih primarnim ishodom (7,8 % kod primjene prasugrela u

odnosu na 11,9 % kod primjene klopidogrela).

Iako je broj krvarenja bio povećan uz primjenu prasugrela, rezultati analize kompozitnih ishoda koji su uključivali smrt zbog bilo kojeg uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda, nesmrtonosni moždani udar i značajno krvarenje (prema TIMI) nevezano uz CABG govorili su u prilog prasugrela u usporedbi s klopidogrelom (HR: 0,87; 95 % CI: 0,79 do 0,95; p = 0,004). U ispitivanju TRITON na svakih je 1000 bolesnika liječenih prasugrelom broj bolesnika s infarktom miokarda bio manji za 22, dok se broj onih sa značajnim krvarenjem (prema TIMI) nevezanim uz CABG povećao za 5 u usporedbi s bolesnicima liječenima klopidogrelom.

Rezultati farmakodinamičkih/farmakogenomskih ispitivanja provedenih u 720 bolesnika azijskog podrijetla s ACS-om podvrgnutih PCI-u pokazali su da prasugrel dovodi do višeg stupnja inhibicije trombocita nego klopidogrel te da udarna doza prasugrela od 60 mg i doza održavanja od 10 mg predstavljaju primjeren režim doziranja za bolesnike azijskog podrijetla koji imaju najmanje 60 kg i mlađi su od 75 godina (vidjeti dio 4.2).

U 30-mjesečnom ispitivanju (TRILOGY-ACS) s 9326 bolesnika koji su imali UA/NSTEMI ACS liječen bez revaskularizacije (neodobrena indikacija), prasugrel nije značajno smanjio učestalost kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda ili moždani udar, u usporedbi s klopidogrelom. Stope značajnih krvarenja prema TIMI kriterijima (uključujući po život opasna, smrtonosna i intrakranijalna krvarenja) bile su slične u bolesnika liječenih prasugrelom i onih liječenih klopidogrelom. Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina ili oni čija je tjelesna težina manja od 60 kg (N = 3022) randomizirani su u skupinu koja je dobivala prasugrel u dozi od 5 mg. Kao i u bolesnika u dobi od < 75 godina i onih tjelesne težine ≥ 60 kg koji su uzimali dozu prasugrela od 10 mg, nije primijećena razlika između prasugrela u dozi od 5 mg i klopidogrela u dozi od 75 mg kada su u pitanju kardiovaskularni ishodi. Stope značajnih krvarenja bile su slične u bolesnika liječenih prasugrelom u dozi od 5 mg i onih liječenih klopidogrelom u dozi od 75 mg. Prasugrel u dozi od 5 mg imao je jači antitrombocitni učinak od klopidogrela u dozi od 75 mg. Prasugrel treba primjenjivati uz oprez u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina te u bolesnika tjelesne težine < 60 kg (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

U 30-dnevnom ispitivanju (ACCOAST) u 4033 bolesnika s NSTEMI-jem i povišenim razinama troponina, koji su bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji, a zatim i perkutanoj koronarnoj intervenciji, unutar 2 do 48 sati nakon randomizacije, ispitanici koji su dobili udarnu dozu prasugrela od 30 mg u prosjeku 4 sata prije koronarne angiografije te zatim udarnu dozu od 30 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije (n = 2037) imali su povećan rizik od krvarenja nevezanog za CABG tijekom postupka, a nisu imali nikakve dodatne koristi u odnosu na bolesnike koji su dobili udarnu dozu od 60 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije (n = 1996). Konkretno, u ispitanika koji su dobili prasugrel prije koronarne angiografije, prasugrel tijekom 7 dana nakon randomizacije nije znatno smanjio učestalost kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda, moždani udar, hitnu revaskularizaciju ili hitno liječenje inhibitorom glikoproteina IIb/IIIa, u usporedbi s bolesnicima koji su primili cijelu udarnu dozu prasugrela u vrijeme perkutane koronarne intervencije. Nadalje, stopa ključnog cilja za sigurnost primjene – svih značajnih krvarenja prema TIMI kriterijima (vezanih i nevezanih uz CABG) tijekom 7 dana nakon randomizacije u svih liječenih ispitanika bila je znatno veća u ispitanika koji su dobili prasugrel prije koronarne angiografije nego u bolesnika koji su dobili cijelu udarnu dozu prasugrela u vrijeme perkutane koronarne intervencije. Stoga, u bolesnika s UA-om/NSTEMI-jem, u kojih se koronarna angiografija provodi unutar 48 sati nakon primitka u bolnicu, udarna doza mora se dati u vrijeme perkutane koronarne intervencije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje TADO bilo je ispitivanje faze III u kojem se ispitala primjena prasugrela (n = 171) naspram placeba (n = 170) za smanjenje vazookluzivne krize u bolesnika s anemijom srpastih stanica u dobi od 2 do manje od 18 godina. Ispitivanjem se nije postigla nijedna od primarnih ni sekundarnih mjera ishoda. Sveukupno nisu utvrđeni novi sigurnosni nalazi za monoterapiju prasugrelom u ovoj populaciji bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Prasugrel je predlijek i brzo se metabolizira *in vivo* u jedan aktivni i više neaktivnih metabolita. Izloženost aktivnom metabolitu (AUC) pokazuje umjerenu do malu interindividualnu (27 %) i intraindividualnu (19 %) varijabilnost. Farmakokinetika prasugrela slična je u zdravih ispitanika, bolesnika sa stabilnom aterosklerozom i bolesnika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji.

Apsorpcija

Apsorpcija i metabolizam prasugrela su brzi, a vršna koncentracija (C_{max}) aktivnog metabolita u plazmi postiže se za otprilike 30 minuta. Izloženost (AUC) aktivnom metabolitu povećava se razmjerno dozi unutar terapijskog raspona. U ispitivanju zdravih ispitanika punomastan, visokokaloričan obrok nije utjecao na AUC aktivnog metabolita, ali je njegov C_{max} smanjen za 49 %, a vrijeme do nastupa C_{max} (T_{max}) produljeno s 0,5 na 1,5 sati. Prasugrel se u ispitivanju TRITON primjenjivao neovisno o obroku. Stoga se prasugrel može davati neovisno o obroku, no primjena udarne doze prasugrela natašte može omogućiti najbrži nastup djelovanja (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Aktivni metabolit vezuje se na humani serumski albumin (u puferiranoj otopini od 4 %) u omjeru od 98 %.

Biotransformacija

Prasugrel nije detektiran u plazmi nakon peroralne primjene. On se u tankom crijevu vrlo brzo hidrolizira u tiolakton, koji se potom u jednom koraku, pomoću citokroma P450 – pretežito CYP3A4 i CYP2B6, a u manjoj mjeri CYP2C9 i CYP2C19 – pretvara u aktivni metabolit. Aktivni metabolit se S-metilacijom ili konjugacijom s cisteinom dalje metabolizira u dva neaktivna spoja.

U zdravih ispitanika, bolesnika sa stabilnom aterosklerozom i bolesnika s ACS-om koji su primali prasugrel nisu zabilježeni značajni učinci genetskih varijacija na CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ili CYP2C19 na farmakokinetiku prasugrela odnosno na njegov učinak na inhibiciju agregacije trombocita.

Eliminacija

Približno 68 % doze prasugrela izlučuje se mokraćom, a 27 % fecesom u obliku neaktivnih metabolita. Približno poluvrijeme eliminacije aktivnog metabolita iz plazme iznosi 7,4 sata (raspon 2 – 15 sati).

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe

U ispitivanju zdravih ispitanika u dobi između 20 i 80 godina dob nije značajno utjecala na farmakokinetiku prasugrela ni njegovu inhibiciju agregacije trombocita. U velikom kliničkom ispitivanju faze III prosječna procijenjena izloženost (AUC) aktivnom metabolitu bila je 19 % veća u vrlo starih bolesnika (≥ 75 godina) u usporedbi s ispitanicima u dobi od < 75 godina. Prasugrel treba primjenjivati uz oprez u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina zbog mogućeg rizika od krvarenja u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). U ispitivanju u kojem su sudjelovali ispitanici sa stabilnom aterosklerozom, srednja vrijednost AUC-a aktivnog metabolita u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina liječenih prasugrelom u dozi od 5 mg bila je približno dvostruko niža nego u bolesnika u dobi od < 65 godina liječenih prasugrelom u dozi od 10 mg, dok je antitrombocitni učinak doze od 5 mg bio manji, ali ne i inferioran u odnosu na dozu od 10 mg.

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A i B). Farmakokinetika prasugrela i njegova inhibicija agregacije trombocita bile su slične u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre i zdravih ispitanika. Nisu ispitivane farmakokinetika i farmakodinamika prasugrela u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Prasugrel se ne smije primjenjivati u

bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4. 3).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti. Farmakokinetika prasugrela i njegova inhibicija agregacije trombocita slične su u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije $30 < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i zdravih ispitanika. Prasugrelom posredovana inhibicija agregacije trombocita bila je slična i u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kojima je potrebna hemodijaliza u usporedbi sa zdravim ispitanicima, iako je u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti C_{max} aktivnog metabolita bio 51 % niži, a AUC 42 % niži.

Tjelesna težina

Prosječna izloženost (AUC) aktivnom metabolitu prasugrela približno je 30 do 40 % veća u zdravih ispitanika i bolesnika tjelesne težine $< 60 \text{ kg}$ u usporedbi s onima čija je težina $\geq 60 \text{ kg}$. Prasugrel treba primjenjivati uz oprez u bolesnika tjelesne težine $< 60 \text{ kg}$ zbog mogućeg rizika od krvarenja u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.4). U ispitivanju u kojem su sudjelovali ispitanici sa stabilnom aterosklerozom srednja vrijednost AUC-a aktivnog metabolita u bolesnika tjelesne težine $< 60 \text{ kg}$ koji su uzimali prasugrel u dozi od 5 mg bila je 38 % niža nego u bolesnika tjelesne težine $\geq 60 \text{ kg}$ koji su uzimali prasugrel u dozi od 10 mg, dok je antitrombotični učinak doze od 5 mg bio sličan učinku doze od 10 mg.

Etničko podrijetlo

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima nakon korekcije za tjelesnu težinu AUC aktivnog metabolita bio je približno 19 % veći u ispitanika kineskog, japanskog i korejskog podrijetla nego u bijelaca, što je uglavnom bilo povezano s većom izloženosti u Azijata tjelesne težine $< 60 \text{ kg}$. Nema razlike u izloženosti između kineskih, japanskih i korejskih ispitanika. Izloženost u ispitanika afričkog i latinoameričkog podrijetla slična je kao u bijelaca. Ne preporučuje se prilagođavati dozu samo s obzirom na etničko podrijetlo.

Spol

U zdravih ispitanika i bolesnika farmakokinetika prasugrela slična je u muškaraca i žena.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika i farmakodinamika prasugrela nisu ispitivane u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala ili reproduktivne toksičnosti. U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Toksikološka ispitivanja embrio-fetalnog razvoja na štakorima i kunićima nisu ukazala na malformacije povezane s primjenom prasugrela. Pri vrlo visokim dozama (> 240 puta većima od preporučene dnevne doze održavanja u ljudi na temelju mg/m^2) koje su imale učinak na maternalnu tjelesnu težinu i/ili unos hrane, zabilježeno je malo smanjenje tjelesne težine potomaka (u odnosu na kontrolnu skupinu). U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, davanje lijeka majci nije imalo učinka na razvoj ponašanja niti na reproduktivni razvoj potomaka pri dozama koje su dovele do 240 puta veće izloženosti od one koja se postiže u ljudi kod primjene preporučene dnevne doze održavanja (na temelju mg/m^2).

U dvogodišnjem istraživanju na štakorima, uz izloženost prasugrelu koja je bila i do 75 puta veća od preporučene terapijske izloženosti u ljudi (na temelju izloženosti aktivnom i glavnim cirkulirajućim metabolitima u plazmi), nije uočena pojava tumora povezana s primjenom lijeka. Incidencija tumora

(hepatocelularnih adenoma) bila je povećana u miševa koji su dvije godine bili izloženi visokim dozama (> 75 puta veća izloženost nego u ljudi), ali se to smatralo posljedicom enzimske indukcije izazvane prasugrelom. Specifična povezanost tumora jetre i lijekom izazvane indukcije enzima u glodavaca dobro je dokumentirana u literaturi. Povećanje broja tumora jetre uz primjenu prasugrela u miševa ne smatra se relevantnim rizikom za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

krospovidon, vrsta A

laktoza hidrat

karmelozanatrij, umrežena

celuloza, mikrokristalična

saharoza stearat, vrsta III

Film ovojnica:

hipromeloza

laktoza hidrat

titanijev dioksid (E171)

triacetin

željezov oksid, crveni (E172) (samo filmom obložene tablete 10 mg)

željezov oksid, žuti (E172)

talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tosynal tablete pakirane su u aluminij/aluminij blistere.

Dostupne su kutije koje sadrže 30 tableta u blisterima.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid – INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija
Tel: +386 1 300 42 90
Fax: +386 1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tosynal 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-220461124
Tosynal 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-047215744

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. lipnja 2020.