

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Eliskardia 5 mg filmsko obložene tablete
Eliskardia 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg ali 10 mg prasugrela.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 1,5 mg laktoze.

Ena 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,28 mg natrija.

Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 3,0 mg laktoze.

Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,56 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

5 mg filmsko obložene tablete: blede rjavkasto rumene, ovalne, obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete, velikosti 8,5 mm x 4,5 mm.

10 mg filmsko obložene tablete: roza, ovalne, rahlo obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete, velikosti 10,5 mm x 5,5 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Eliskardia, dano sočasno z acetilsalicilno kislino (ASK), je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (tj. nestabilna angina pectoris, miokardni infarkt brez dviga ST veznice [*unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction* - UA/NSTEMI] ali miokardni infarkt z dvigom ST veznice [*ST segment elevation myocardial infarction* - STEMI], ki imajo primarno ali odloženo perkutano koronarno intervencijo (*percutaneous coronary intervention* - PCI).

Za nadaljnje informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Odmerjanje zdravila Eliskardia moramo začeti z enkratnim 60 mg polnilnim odmerkom in nato nadaljevati z 10 mg enkrat na dan. Bolnikom z UA/NSTEMI, pri katerih je koronarna angiografija opravljena v 48 urah po sprejemu, je treba polnilni odmerek dati le v času perkutane koronarne intervencije (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1). Bolniki, ki jemljejo zdravilo Eliskardia, morajo dnevno

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

jemati tudi ASK (75 mg do 325 mg).

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (*acute coronary syndrome* - ACS), pri katerih izvedejo PCI, lahko prezgodnja prekinitev dajanja kakršnegakoli zdravila proti agregaciji trombocitov, vključno z zdravilom Eliskardia, vodi v povečano tveganje za trombozo, miokardni infarkt ali smrt zaradi osnovne bolnikove bolezni. Priporoča se zdravljenje do 12 mesecev, razen, če je prekinitev jemanja zdravila Eliskardia klinično indicirana (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Bolniki, stari ≥ 75 let

Uporaba zdravila Eliskardia pri bolnikih, starih ≥ 75 let, na splošno ni priporočena. Če je po skrbni oceni lečečega zdravnika glede posameznikove koristi/tveganja (glejte poglavje 4.4) zdravljenje v starostni skupini bolnikov ≥ 75 let potrebno, mora biti po enkratnem 60 mg polnilnemu odmerku predpisan manjši vzdrževalni odmerek 5 mg. Bolniki, stari ≥ 75 let, so bolj nagnjeni h krvavitvi in bolj izpostavljeni aktivnemu presnovku prasugrela (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Bolniki, ki tehtajo < 60 kg

Zdravilo Eliskardia moramo dati kot enkratni 60 mg polnilni odmerek in nato nadaljevati s 5 mg odmerkom enkrat na dan.

10 mg vzdrževalni odmerek ni priporočljiv, in sicer zaradi večje izpostavljenosti aktivnemu presnovku prasugrela in povečanemu tveganju za krvavitev ob prejemanju 10 mg odmerka enkrat na dan pri bolnikih, ki tehtajo < 60 kg, v primerjavi z bolniki, ki tehtajo ≥ 60 kg (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 5.2). Terapevtskih izkušenj pri bolnikih z okvaro ledvic je malo (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child Pugh-u) (glejte poglavje 5.2). Terapevtskih izkušenj pri bolnikih z blago in zmerno disfunkcijo jeter je malo (glejte poglavje 4.4). Prasugrel je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost prasugrela pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Pri otrocih s srpastocelično anemijo je na voljo malo podatkov (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Eliskardia se lahko daje s hrano ali brez hrane. Dajanje 60 mg polnilnega odmerka prasugrela na tešče lahko nudi najhitrejši začetek delovanja (glejte poglavje 5.2). Tablete ne drobite in ne lomite.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna patološka krvavitev.

Možganska kap ali tranzitorna ishemična ataka (TIA) v anamnezi.

Huda jetrna okvara (razred C po Child Pugh-u).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za krvavitev

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V kliničnem preskušanju faze 3 (TRITON) so ključni izključitveni kriteriji vključevali povečano tveganje za krvavitev; anemijo; trombocitopenijo; patološke intrakranialne ugotovitve v anamnezi. Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, pri katerih so izvedli PCI, zdravljenih s prasugrelom in ASK, se je pokazalo povečano tveganje za velike in manjše krvavitve, glede na TIMI (*thrombolysis in myocardial infraction* - TIMI) sistem klasifikacije. Zato smemo razmisliti o uporabi prasugrela pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev samo, kadar menimo, da koristi v smislu preprečevanja ishemičnih dogodkov pretehtajo tveganje za resne krvavitve.

Ta skrb velja zlasti za naslednje bolnike:

- starost ≥ 75 let (glejte spodaj).
- z nagnjenostjo za krvavitev (npr. zaradi nedavne poškodbe, nedavnega kirurškega posega, nedavne ali ponovljene gastrointestinalne krvavitve ali aktivnega peptičnega ulkusa).
- s telesno maso < 60 kg (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri teh bolnikih 10 mg vzdrževalni odmerek ni priporočen. Uporabiti moramo 5 mg vzdrževalni odmerek.
- s sočasnimi dajanjem zdravil, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev, vključno s peroralnimi antikoagulantmi, klopidogrelom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAIDs) in fibrinolitikami.

Za bolnike z aktivno krvavitvijo, za katere je potrebno izničenje farmakoloških učinkov prasugrela, je lahko primerna transfuzija trombocitov.

Uporaba zdravila Eliskardia pri bolnikih, starih ≥ 75 let, na splošno ni priporočena in mora biti opravljena previdno, samo po skrbni oceni lečečega zdravnika glede posameznikove koristi/tveganja, če le-ta oceni, da koristi v smislu preprečevanja ishemičnih dogodkov pretehtajo tveganje za resne krvavitve. V kliničnem preskušanju faze 3 so imeli ti bolniki večje tveganje za krvavitev, vključno s krvavitvijo s smrtnim izidom, v primerjavi z bolniki, starih < 75 let. Če zdravilo predpišemo, moramo uporabiti manjši vzdrževalni odmerek 5 mg; 10 mg vzdrževalni odmerek ni priporočen (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Terapevtskih izkušenj s prasugrelom je, pri bolnikih z okvaro ledvic (vključno s končno ledvično odpovedjo) in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, malo. Ti bolniki imajo lahko povečano tveganje za krvavitev. Zato moramo pri teh bolnikih prasugrel uporabiti s previdnostjo.

Bolnikom je treba povedati, da bo morda trajalo dlje kot običajno, da se ustavi krvavitev, kadar jemljejo prasugrel (v kombinaciji z ASK), ter da morajo zdravniku sporočiti vsako neobičajno krvavitev (mesto ali trajanje).

Tveganje za krvavitve, povezano z izbiro časa za dajanje polnilnega odmerka pri NSTEMI

V kliničnem preskušanju bolnikov z NSTEMI (študija ACCOAST), v kateri je bila za bolnike predvidena koronarna angiografija v obdobju 2 do 48 ur po randomizaciji, je polnilni odmerek prasugrela, dan v povprečju 4 ure pred koronarno angiografijo, povečal tveganje za večjo ali manjšo krvavitev ob postopku v primerjavi s polnilnim odmerkom prasugrela, ki je bil dan v času perkutane koronarne intervencije. Zato je treba bolnikom z UA/NSTEMI, pri katerih je koronarna angiografija opravljena v 48 urah po sprejemu, polnilni odmerek dati v času perkutane koronarne intervencije (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Kirurški poseg

Bolnikom moramo svetovati, naj pred kakršnimkoli načrtovanim kirurškim posegom in preden začnejo jemati kakršnokoli novo zdravilo povedo zdravnikom in zobozdravnikom, da jemljejo prasugrel. Če ima bolnik predviden elektiven kirurški poseg in če antitrombotični učinek ni zaželen, mora z jemanjem prasugrela prekiniti najmanj 7 dni pred kirurškim posegom. Pri bolnikih, ki imajo koronarno arterijsko obvodno operacijo (*Coronary Artery Bypass Graft* - CABG) v obdobju 7 dni po prekinitvi jemanja prasugrela, se lahko pojavita povečana pogostnost (3-krat) in resnost krvavitve

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih srčna anatomija ni določena in je možna nujna CABG, je treba skrbno razmisliti o koristih in tveganjih prasugrela.

Preobčutljivost, vključno z angioedemom

O preobčutljivostni reakciji, vključno z angioedemom, so poročali pri bolnikih, ki so prejeli prasugrel, vključno z bolniki s predhodno preobčutljivostno reakcijo na klopidoogrel. Priporočeno je opazovanje za morebiten pojav znakov preobčutljivosti pri bolnikih z znano alergijo na tienopiridine (glejte poglavje 4.8).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Pri uporabi prasugrela so poročali o TTP. TTP je resno stanje in zahteva takojšnje zdravljenje.

Morfin in drugi opioidi

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli prasugrel in morfin, so opazili zmanjšano učinkovitost prasugrela (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Eliskardia vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Eliskardia vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varfarin: Študij sočasnega dajanja prasugrela s kumarinskimi derivati, razen varfarina, niso izvedli. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev je pri sočasni uporabi varfarina (ali drugih kumarinskih derivatov) in prasugrela potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs): Študij sočasnega dajanja s kroničnim zdravljenjem z NSAIDs niso izvedli. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev je pri kronični sočasni uporabi NSAIDs (vključno z zaviralci COX-2) in zdravila Eliskardia potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Eliskardia lahko sočasno dajemo z zdravili, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450 (vključno s statini), ali zdravili, ki so induktorji ali zaviralci encimov citokroma P450. Zdravilo Eliskardia lahko dajemo sočasno tudi z ASK, heparinom, digoksinom in zdravili, ki višajo želodčni pH, vključno z zaviralci protonske črpalke ter antagonistami histaminskih receptorjev H₂. Čeprav ga niso preučevali v specifičnih študijah medsebojnega delovanja, so v kliničnem preskušanju faze 3 prasugrel dajali sočasno z nizko molekularnim heparinom, bivalirudinom in zaviralci glikoproteina (GP) IIb/IIIa (na voljo ni podatkov o vrsti uporabljenega zaviralca GP IIb/IIIa) brez dokazov o klinično pomembnem neželenem medsebojnem delovanju.

Učinki drugih zdravil na zdravilo Eliskardia

Acetilsalicilna kislina: Zdravilo Eliskardia se daje sočasno z acetilsalicilno kislino (ASK). Čeprav je možna farmakodinamična interakcija z ASK, ki vodi v povečano tveganje za krvavitev, so dokazi o učinkovitosti in varnosti prasugrela pridobljeni pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni z ASK.

Heparin: Enkratni intravenski bolusni odmerek nefrakcioniranega heparina (100 enot/kg) ni značilno spremenil zaviranja agregacije trombocitov, povzročene s prasugrelom. Prav tako prasugrel ni značilno spremenil učinka heparina na merila koagulacije. Zato lahko sočasno dajemo obe zdravili. Povečano tveganje za krvavitev je možno, kadar sočasno dajemo zdravilo Eliskardia s heparinom.

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Statini: Atorvastatin (80 mg na dan) ni spremenil farmakokinetike prasugrela in njegovega zaviranja agregacije trombocitov. Zato ni pričakovati, da bi statini, ki so substrati CYP3A, imeli učinek na farmakokinetiko prasugrela ali njegovo zaviranje agregacije trombocitov.

Zdravila, ki višajo želodčni pH: Dnevno sočasno dajanje ranitidina (antagonist histaminskih receptorjev H₂) ali lansoprazola (zaviralec protonske črpalke) ni spremenilo AUC in t_{max} aktivnega presnovka prasugrela, je pa zmanjšalo C_{max} za 14 % oziroma 29 %. V kliničnem preskušanju faze 3 so dajali prasugrel brez ozira na sočasno dajanje zaviralca protonske črpalke ali antagonista histaminskih receptorjev H₂. Dajanje 60 mg polnilnega odmerka prasugrela brez sočasne uporabe zaviralcev protonske črpalke lahko nudi najhitrejši začetek delovanja.

Zaviralci CYP3A: Ketokonazol (400 mg na dan), selektiven in močan zaviralec CYP3A4 in CYP3A5, ni vplival na zaviranje agregacije trombocitov, povzročeno s prasugrelom ali na AUC in t_{max} aktivnega presnovka prasugrela, je pa zmanjšal C_{max} za 34 % do 46 %. Zato se za zaviralce CYP3A, kot so azolski antimikotiki, zaviralci HIV proteaze, klaritromicin, telitromicin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloksacin in sok grenivke ne predvideva, da imajo značilen učinek na farmakokinetiko aktivnega presnovka.

Induktorji citokroma P450: Rifampicin (600 mg na dan), močan induktor CYP3A in CYP2B6 ter induktor CYP2C9, CYP2C19 in CYP2C8, ni značilno spremenil farmakokinetike prasugrela. Zato se za znane induktorje CYP3A, kot sta rifampicin, karbamazepin in druge induktorje citokroma P450, ne predvideva, da imajo značilen učinek na farmakokinetiko aktivnega presnovka.

Morfin in drugi opioidi:

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, zdravljenih z morfinom, so opazili zakasnjeno in zmanjšano izpostavljenost peroralnim zaviralcem P2Y₁₂, vključno s prasugrelom in njegovim aktivnim presnovkom. To medsebojno delovanje je morda povezano z zmanjšano motiliteto prebavil in velja tudi za druge opioide. Klinični pomen ni znan, vendar podatki kažejo, da pri bolnikih, ki sočasno prejemajo prasugrel in morfin, obstaja potencial za zmanjšano učinkovitost prasugrela. Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, pri katerih dajanja morfina ni mogoče prekiniti in je hitro zaviranje P2Y₁₂ ključnega pomena, lahko pride v poštev uporaba parenteralnega zaviralca P2Y₁₂.

Učinki zdravila Eliskardia na druga zdravila

Digoksin: Prasugrel nima klinično značilnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9: Prasugrel ne zavira CYP2C9, kot tudi ne vpliva na farmakokinetiko S-varfarina. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev je pri sočasni uporabi varfarina in prasugrela potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2B6: Prasugrel je šibek zaviralec CYP2B6. Pri zdravih osebah je prasugrel za 23 % zmanjšal izpostavljenost hidroksibupropionu, presnovku bupropiona, ki se presnavlja s CYP2B6. Ta učinek je klinično pomemben samo, kadar prasugrel dajemo sočasno z zdravili, za katere je edina pot presnove CYP2B6 in imajo ozko terapevtsko širino (npr. ciklofosamid, efavirenz).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kliničnih študij pri nosečnicah in doječih ženskah niso izvedli.

Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Ker študije razmnoževanja pri živalih vedno ne napovedo

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

odgovora pri ljudeh, smemo uporabljati prasugrel med nosečnostjo samo, če možna korist za mater upraviči možno tveganje za zarodek.

Dojenje

Ni znano, če se pri ljudeh prasugrel izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje prasugrela v mleko samic. Uporabe prasugrela v obdobju dojenja ne priporočamo.

Plodnost

Prasugrel ni imel učinka na plodnost samcev in samic podgan pri peroralnih odmerkih, ki so do 240-krat večji od izpostavljenosti pri priporočenem dnevnem vzdrževalnem odmerku pri ljudeh (na osnovi mg/m²).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pričakuje se, da prasugrel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, pri katerih so izvedli PCI, so ocenjevali v eni, s klopidogetrelom nadzorovani študiji (TRITON), v kateri je bilo 6741 bolnikov zdravljenih s prasugrelom (60 mg polnilni odmerek in 10 mg vzdrževalni odmerek enkrat na dan) z mediano 14,5 mesecev (5802 bolnikov je bilo zdravljenih preko 6 mesecev, 4136 bolnikov je bilo zdravljenih več kot 1 leto). Stopnja prekinitve jemanja preiskovanega zdravila zaradi neželenih učinkov je bila 7,2 % za prasugrel in 6,3 % za klopidogetrel. Od teh je bil za obe zdravili najpogostejši neželeni učinek krvavitev, ki je vodila v prekinitve jemanja preiskovanega zdravila (2,5 % za prasugrel in 1,4 % za klopidogetrel).

Krvavitve

Krvavitve, ki ni v povezavi s koronarno arterijsko obvodno operacijo (Coronary Artery Bypass Graft - CABG)

V študiji TRITON je pogostnost bolnikov, ki so imeli krvavitve, nepovezano s CABG, prikazana v preglednici 1. Pogostnost večje krvavitve po TIMI, nepovezane s CABG, vključno s smrtno nevarno in smrtno, kot tudi manjše krvavitve po TIMI, je bila v UA/NSTEMI in vseh populacijah ACS statistično značilno večja pri bolnikih, zdravljenih s prasugrelom, v primerjavi s klopidogetrelom. V STEMI populaciji niso opazili značilne razlike. Najpogostejše mesto spontane krvavitve je bil prebavni trakt (1,7 % stopnja pri prasugrelu in 1,3 % stopnja pri klopidogetrelu); najpogostejše mesto povzročene krvavitve je bilo mesto arterijskega vboda (1,3 % stopnja pri prasugrelu in 1,2 % stopnja pri klopidogetrelu).

Preglednica 1: Incidenca krvavitev, nepovezanih s CABG^a (% bolnikov)

Dogodek	Vsi ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	prasugrel ^b +ASK (N = 6741)	klopidogetrel ^b +ASK (N = 6716)	prasugrel ^b +ASK (N = 5001)	klopidogetrel ^b +ASK (N = 4980)	prasugrel ^b +ASK (N = 1740)	klopidogetrel ^b +ASK (N = 1736)
Večja krvavitve po TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Smrtno nevarna ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Smrtna	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Simptomatska ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zahteva inotrope	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Zahteva kirurški poseg	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Zahteva transfuzijo (≥ 4 enote)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Manjša krvavitev po TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centralno določeni dogodki, definirani po kriterijih preiskovane skupine za trombolizo pri miokardnem infarktu (Thrombolysis in Myocardial Infarction - TIMI).

b Ostala standardna zdravljenja so bila ustrezno uporabljena.

c Vsaka intrakranialna krvavitev ali klinično očitna krvavitev, povezana s padcem hemoglobina za ≥ 5 g/dl.

d Smrtno nevarna krvavitev je podskupina večje krvavitve po TIMI in vključuje tipe, navedene v vrsticah pod navedbo smrtno nevarne krvavitve. Bolniki so lahko všteti v več kot eni vrstici.

e ICH = intracranial haemorrhage, intrakranialna krvavitev.

f Klinično očitna krvavitev, povezana s padcem hemoglobina za ≥ 3 g/dl vendar < 5 g/dl.

Bolniki, stari ≥ 75 let

Stopnje večjih in manjših krvavitev po TIMI, nepovezanih s CABG:

Starost	prasugrel 10 mg	klopidogrel 75 mg
≥ 75 let (N = 1785)*	9,0 % (1,0 % smrtno)	6,9 % (0,1 % smrtno)
< 75 let (N = 11672)*	3,8 % (0,2 % smrtno)	2,9 % (0,1 % smrtno)
< 75 let (N = 7180)**	2,0 % (0,1 % smrtno) ^a	1,3 % (0,1 % smrtno)
	prasugrel 5 mg	klopidogrel 75 mg
≥ 75 let (N = 2060)**	2,6 % (0,3 % smrtno)	3,0 % (0,5 % smrtno)

*Študija TRITON pri bolnikih z ACS, pri katerih so izvedli PCI.

**Študija TRILOGY-ACS pri bolnikih, pri katerih niso izvedli PCI (glejte 5.1):

^a 10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela pri telesni masi < 60 kg.

Bolniki, ki tehtajo < 60 kg

Stopnje večjih in manjših krvavitev po TIMI, nepovezanih s CABG:

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

*Študija TRITON pri bolnikih z ACS, pri katerih so izvedli PCI.

**Študija TRILOGY-ACS pri bolnikih, pri katerih niso izvedli PCI (glejte 5.1):

^a 10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela pri starosti ≥ 75 let.

Bolniki s telesno maso ≥ 60 kg, stari < 75 let

Pri bolnikih s telesno maso ≥ 60 kg, starih < 75 let, so bile stopnje večjih in manjših krvavitev po TIMI, nepovezanih s CABG, 3,6 % za prasugrel in 2,8 % za klopidogrel; stopnje smrtnih krvavitev so bile 0,2 % za prasugrel in 0,1 % za klopidogrel.

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Krvavitev, povezana s koronarno arterijsko obvodno operacijo (CABG)

V kliničnem preskušanju faze 3, je 437 bolnikov prestalo CABG v času trajanja študije. Izmed teh bolnikov, je bila stopnja večjih in manjših krvavitev po TIMI, povezanih s CABG, 14,1 % za skupino, ki je jemala prasugrel in 4,5 % za skupino, ki je jemala klopidogetrel. Večje tveganje za krvavitve pri osebah, zdravljenih s prasugrelom je bilo prisotno še do 7 dni od zadnjega odmerka preiskovanega zdravila. Za bolnike, ki so prejeli tienopiridin v 3 dneh pred CABG, sta bili pogostnosti večjih in manjših krvavitev po TIMI, povezanih s CABG, 26,7 % (12 od 45 bolnikov) v skupini, ki je jemala prasugrel, v primerjavi s 5,0 % (3 od 60 bolnikov) v skupini, ki je jemala klopidogetrel. Za bolnike, ki so prejeli zadnji odmerek tienopiridina v 4 do 7 dneh pred CABG, je pogostnost padla na 11,3 % (9 od 80 bolnikov) v skupini, ki je jemala prasugrel in 3,4 % (3 od 89 bolnikov) v skupini, ki je jemala klopidogetrel. Po 7 dneh po prekinitvi jemanja zdravila so bile opazovane stopnje krvavitve, povezane s CABG, podobne pri obeh skupinah zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za krvavitve, povezano z izbiro časa za dajanje polnilnega odmerka pri NSTEMI

V klinični študiji bolnikov z NSTEMI (študija ACCOAST), v kateri je bila za bolnike predvidena koronarna angiografija v obdobju 2 do 48 ur po randomizaciji, so bolniki, ki so prejeli 30-mg polnilni odmerek v povprečju 4 ure pred koronarno angiografijo, ki mu je sledil 30-mg polnilni odmerek v času perkutane koronarne intervencije, imeli povečano tveganje za krvavitve ob postopku, ki ni bila povezana s CABG, in nobenih dodatnih koristi v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 60-mg polnilni odmerek v času perkutane koronarne intervencije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Stopnje krvavitve po TIMI, ki niso bile povezane s CABG, so bile v obdobju 7 dni za bolnike:

Neželeni učinek	Prasugrel pred koronarno angiografijo ^a (N = 2037) %	Prasugrel v času perkutane koronarne intervencije ^a (N = 1996) %
Večja krvavitev po TIMI ^b	1,3	0,5
Smrtno nevarna ^c	0,8	0,2
Smrtna	0,1	0,0
Simptomatska ICH ^d	0,0	0,0
Zahteva inotrope	0,3	0,2
Zahteva kirurški poseg	0,4	0,1
Zahteva transfuzijo (≥ 4 enote)	0,3	0,1
Manjša krvavitev po TIMI ^e	1,7	0,6

^aOstala standardna zdravljenja so bila ustrezno uporabljena. Protokol klinične študije je omogočal, da so vsi bolniki prejeli acetilsalicilno kislino in dnevni vzdrževalni odmerek prasugrela.

^bVsaka intrakranialna krvavitev ali klinično očitna krvavitev, povezana s padcem hemoglobina za ≥ 5 g/dl.

^cSmrtno nevarna krvavitev je podskupina večje krvavitve po TIMI in vključuje tipe, navedene v vrsticah pod navedbo smrtno nevarne krvavitve. Bolniki so lahko všteti v več kot eni vrstici.

^dICH = intracranial haemorrhage, intrakranialna krvavitev.

^eKlinično očitna krvavitev, povezana s padcem hemoglobina za ≥ 3 g/dl vendar < 5 g/dl.

V preglednici predstavljene neželeni učinki

Preglednica 2 vključuje hemoragične in ne-hemoragične neželene učinke v študiji TRITON, ali tiste, o katerih so poročali spontano, razvrščene po pogostnosti in organskih sistemih. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 2: Hemoragični in ne-hemoragični neželeni učinki

<u>Organski sistem</u>	<u>Pogosti</u>	<u>Občasni</u>	<u>Redki</u>	<u>Neznana pogostnost</u>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<u>anemija</u>		<u>trombocitopenija</u>	<u>trombotična trombocitopenična purpura (TTP) – glejte poglavje 4.4</u>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		<u>preobčutljivost, vključno z angioedemom</u>		
<i>Očesne bolezni</i>		<u>očesna krvavitev</u>		
<i>Žilne bolezni</i>	<u>hematom</u>			
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	<u>epistaksa</u>	<u>hemoptiza</u>		
<i>Bolezni prebavil</i>	<u>gastrointestinalna krvavitev</u>	<u>retroperitonealna krvavitev</u> <u>rektalna krvavitev</u> <u>hematohezija</u> <u>krvavitev iz dlesni</u>		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	<u>izpuščaj</u> <u>ekhimoza</u>			
<i>Bolezni sečil</i>	<u>hematurija</u>			
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	<u>hematom na mestu žilnega vboda</u> <u>krvavitev na mestu vboda</u>			
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	<u>udarnina</u>	<u>post-operativna krvavitev</u>	<u>podkožni hematom</u>	

Pri bolnikih, ki so bili z ali brez TIA ali možganske kapi v anamnezi, je bila pogostnost možganske kapi v kliničnem preskušanju faze 3 naslednja (glejte poglavje 4.4):

TIA ali možganska kap v anamnezi	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 = intracranial haemorrhage, intrakranialna krvavitev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje prasugrela lahko vodi v podaljšan čas krvavitve in nadaljnje zaplete zaradi krvavitve.

Zdravljenje

Podatkov o izničenju farmakološkega učinka prasugrela ni. Če pa je potreben takojšnji popravek podaljšane časa krvavitve, lahko razmislimo o transfuziji trombocitov in/ali drugih zdravil iz krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, zaviralci agregacije trombocitov brez heparina; oznaka ATC: B01AC22.

Mehanizem delovanja/Farmakodinamični učinki

Prasugrel je zaviralec aktivacije in agregacije trombocitov preko nepovratne vezave njegovih aktivnih presnovkov na P2Y₁₂ razred ADP receptorjev na trombocitih. Ker trombociti sodelujejo pri začetku in/ali razvoju trombotičnih komplikacij aterosklerotične bolezni, lahko zaviranje delovanja trombocitov vodi v zmanjšanje stopnje srčnožilnih dogodkov, kot so smrt, miokardni infarkt ali možganska kap.

Po 60 mg polnilnem odmerku prasugrela pride do zaviranja agregacije trombocitov, inducirane z ADP, v 15 minutah s 5 μ M ADP in 30 minutah z 20 μ M ADP. Maksimalno zaviranje agregacije trombocitov, inducirane z ADP, s prasugrelom je 83 % pri 5 μ M ADP in 79 % pri 20 μ M ADP. V obeh primerih je pri 89 % zdravih oseb in bolnikov s stabilno aterosklerozo doseženo najmanj 50 % zaviranje agregacije trombocitov v 1 uri. S prasugrelom inducirano zaviranje agregacije trombocitov kaže majhno variabilnost med osebami (9 %) in pri posameznikih (12 %); tako pri 5 μ M ADP in 20 μ M ADP. Srednje stanje dinamičnega ravnovesja zaviranja agregacije trombocitov je bilo 74 % pri 5 μ M ADP oziroma 69 % pri 20 μ M ADP ter je bilo doseženo po 3 do 5 dneh dajanja 10 mg vzdrževalnega odmerka prasugrela, ki je sledil 60 mg polnilnemu odmerku. Več kot 98 % oseb je imelo \geq 20 % zaviranje agregacije trombocitov med vzdrževalnim odmerjanjem.

Po zdravljenju, v 7 do 9 dneh po dajanju enkratnega 60 mg polnilnega odmerka prasugrela in v 5 dneh po prekinitvi vzdrževalnega odmerjanja v stanju dinamičnega ravnovesja, se je agregacija trombocitov postopno vrnila na osnovne vrednosti.

Podatki o zamenjavi: Po dajanju 75 mg klopidozela enkrat na dan 10 dni so 40 zdravim preiskovancem pričeli namesto klopidozela dajati prasugrel v odmerku 10 mg enkrat na dan, z ali brez 60 mg polnilnega odmerka. Podobno ali močnejše zaviranje agregacije trombocitov so opazili pri prasugrelu. Zamenjava neposredno na 60 mg polnilni odmerek prasugrela je vodila v najhitrejši začetek močnejšega zaviranja trombocitov. Po dajanju 900 mg polnilnega odmerka klopidozela (z ASK), je bilo 56 preiskovancev z ACS 14 dni zdravljenih s prasugrelom v odmerku 10 mg enkrat na dan ali klopidozrelom v odmerku 150 mg enkrat na dan, nato pa so za nadaljnjih 14 dni zamenjali na

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravljenje s klopidogetrom v odmerku 150 mg ali prasugrelom v odmerku 10 mg. Močnejše zaviranje agregacije trombocitov so opazili pri bolnikih, ki so jim zdravljenje zamenjali na zdravljenje s prasugrelom v odmerku 10 mg v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni s klopidogetrom v odmerku 150 mg. V študiji s 276 bolniki z ACS, pri katerih so izvedli PCI, je zamenjava začetnega polnilnega odmerka 600 mg klopidogetra ali placeba, danega ob vstopu v bolnišnico pred koronarno angiografijo, s 60-mg polnilnim odmerkom prasugrela, danega v času perkutane koronarne intervencije, povzročila podobno povečano zaviranje agregacije trombocitov v 72-urnem trajanju študije.

Klinična učinkovitost in varnost

Akutni koronarni sindrom (ACS)

Študija faze 3 TRITON je primerjala prasugrel s klopidogetrom, oba s sočasnim dajanjem z ASK in drugo standardno terapijo. TRITON s 13.608 bolniki je bila multicentrična, mednarodna, randomizirana, dvojno slepa študija s paralelno skupino. Bolniki, ki so imeli PCI, so imeli ACS z zmernim do visokim tveganjem za UA, NSTEMI ali STEMI.

Bolniki, ki so imeli UA/NSTEMI 72 ur po pojavu simptomov ali STEMI v obdobju 12 ur do 14 dni po pojavu simptomov, so bili randomizirani po ugotovljeni srčni anatomiji. Bolniki, pri katerih se je pojavil STEMI 12 ur po pojavu simptomov in so imeli načrtovano primarno PCI, so lahko bili randomizirani brez ugotovljene srčne anatomije. Za vse bolnike je bil polnilni odmerek lahko dan kadarkoli med randomizacijo in 1 uro po tem, ko je bolnik zapustil kateterizacijski laboratorij.

Bolniki, ki so bili randomizirani, da prejmejo prasugrel (60 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 10 mg vzdrževalni odmerek enkrat na dan) ali klopidogetr (300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg vzdrževalni odmerek enkrat na dan) so bili zdravljeni z mediano 14,5 meseca (največ 15 mesecev z najmanj 6 mesečnim obdobjem sledenja). Bolniki so prejeli tudi ASK (75 mg do 325 mg enkrat na dan). Uporaba kateregakoli tienopiridina v 5 dneh pred vključitvijo je bila izključitveni kriterij. Druge terapije, kot so heparin in zaviralci GPIIb/IIIa, so bile uporabljene po odločitvi zdravnika. Približno 40 % bolnikov (v vsaki skupini zdravljenja) je prejelo zaviralce GPIIb/IIIa, kot podpora PCI (podatkov o uporabljenem tipu zaviralca GPIIb/IIIa ni na voljo). Približno 98 % bolnikov (v vsaki skupini zdravljenja) je prejelo zaviralec trombina (heparin, nizko molekularni heparin, bivalirudin ali druga zdravila) neposredno, kot podpora PCI.

Primarno merilo izida preskušanja je bil čas do pojava srčnožilne (CV - *cardiovascular*) smrti, ne-smrtnega miokardnega infarkta (MI) ali ne-smrtno možganske kapi. Analiza sestavljenega opazovanega dogodka študije v vseh populacijah ACS (kombinacija skupin UA/NSTEMI in STEMI) je kazala možno statistično superiornost prasugrela v primerjavi s klopidogetrom v skupini UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Vse populacije ACS: Prasugrel je pokazal superiorno učinkovitost v primerjavi s klopidogetrom pri zmanjšanju primarnih sestavljenih izidov dogodkov kot tudi pred-določenih sekundarnih izidov dogodkov, vključno s trombozo žilne opornice (glejte preglednico 3). Korist prasugrela je bila očitna v prvih 3 dnevih in je vztrajala do konca študije. Superiorno učinkovitost je spremljalo povečano pojavljanje večje krvavitve (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Populacija bolnikov je bila 92 % belcev, 26 % žensk in 39 % bolnikov starih ≥ 65 let. Koristi, povezane s prasugrelom, so bile neodvisne od uporabe drugih akutnih in dolgotrajnih srčnožilnih terapij, vključno s heparinom/nizko molekularnim heparinom, bivalirudinom, intravenskimi zaviralci GPIIb/IIIa, zdravili za zniževanje ravni lipidov, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze. Učinkovitost prasugrela je bila neodvisna od odmerka ASK (75 mg do 325 mg enkrat na dan). Uporaba peroralnih antikoagulantov, v tej študiji ne-preiskovanih zdravil proti agregaciji trombocitov in kronično zdravljenje z NSAIDs v študiji TRITON niso bili dovoljeni. V vseh populacijah ACS je bil prasugrel povezan z manjšo incidenco CV smrti, ne-smrtnega MI ali ne-smrtno možganske kapi, v primerjavi s klopidogetrom, neodvisno od osnovnih značilnosti, kot so starost, spol, telesna masa, geografsko

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

področje, uporaba zaviralcev GPIIb/IIIa in tip žilne opornice. Korist je bila primarno posledica značilnega znižanja ne-smrtnega MI (glejte preglednico 3). Osebe z diabetesom so imele značilno zmanjšanje primarnih in vseh sekundarnih sestavljenih opazovanih dogodkov študije.

Opazovane koristi prasugrela pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so bile manjše, kot pri bolnikih, starih < 75 let. Bolniki, stari ≥ 75 let, so imeli večje tveganje za krvavitev, vključno s smrtno (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8). Bolniki, stari ≥ 75 let, pri katerih je bila korist zdravljenja s prasugrelom bolj očitna, so vključevali tiste z diabetesom, STEMI, večjim tveganjem za trombozo žilne opornice ali ponovljenimi dogodki.

Pri bolnikih s TIA v anamnezi ali ishemično možgansko kapjo v anamnezi več kot 3 mesece pred zdravljenjem s prasugrelom, ni bilo zmanjšanja primarnega sestavljenega opazovanega dogodka.

Preglednica 3: Bolniki z izidi dogodkov v primarni analizi TRITON

Izidi	Prasugrel + ASK	Klopidogrel +ASK	Razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)	Vrednost p
Vsi ACS	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Primarni sestavljeni izidi dogodkov Srčnožilna (CV) smrt, ne-smrtni MI ali ne-smrtna možganska kap	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Primarni posamezni izidi dogodkov				
CV smrt	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Ne-smrtni MI	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Ne-smrtna možganska kap	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Primarni sestavljeni izidi dogodkov CV smrt, ne-smrtni MI ali ne-smrtna možganska kap	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
CV smrt	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Ne-smrtni MI	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Ne-smrtna možganska kap	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
STEMI	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Primarni sestavljeni izidi dogodkov CV smrt, ne-smrtni MI ali ne-smrtna možganska kap	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
CV smrt	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Ne-smrtni MI	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Ne-smrtna možganska kap	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

V vseh populacijah z ACS je analiza vsakega od sekundarnih opazovanih dogodkov kazala značilno korist ($p < 0,001$) za prasugrel v primerjavi s klopidogrelom. Ti so vključevali nedvomno ali verjetno trombozo v žilnih opornicah ob koncu študije (0,9 % v primerjavi z 1,8 %; RT 0,498; IZ 0,364; 0,683); srčno-žilno smrt, ne-smrtni MI ali urgentno revaskularizacijo ciljne žile v 30 dneh (5,9 % v primerjavi s 7,4 %; RT 0,784; IZ 0,688; 0,894); smrt iz vseh vzrokov, ne-smrtni MI ali ne-smrtno možgansko kap do konca študije (10,2 % v primerjavi z 12,1 %; RT 0,831; IZ 0,751; 0,919); srčno-žilno smrt, ne-smrtni MI, ne-smrtno možgansko kap ali ponovno hospitalizacijo zaradi srčnega ishemičnega dogodka do konca študije (11,7 % v primerjavi s 13,8 %; RT 0,838; IZ 0,762; 0,921). Analiza vseh vzrokov smrti v vseh populacijah z ACS (2,76 % v primerjavi z 2,90 %), populaciji z

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

UA/NSTEMI (2,58 % v primerjavi z 2,41 %), in populaciji s STEMI (3,28 % v primerjavi s 4,31 %) ni pokazala kakršnekoli značilne razlike med prasugrelom in klopidogetrelom.

Prasugrel je bil povezan s 50 % zmanjšanjem pojava tromboze žilne opornice v 15 mesečnem obdobju spremljanja. Zmanjšanje pojava tromboze žilne opornice s prasugrelom so opazili tako zgodaj po posegu kot tudi po 30 dneh, in sicer pri kovinski žilni opornici kot tudi pri žilni opornici prevlečeni z zdravili.

Pri analizi bolnikov, ki so preživeli ishemični dogodek, je bil prasugrel povezan z zmanjšanjem incidence nadaljnjih primarnih opazovanih dogodkov (7,8 % za prasugrel v primerjavi z 11,9 % za klopidogetrel).

Čeprav je pri zdravljenju s prasugrelom prišlo do povečanega pojava krvavitve, je analiza sestavljenega opazovanega dogodka študije, smrti iz kateregakoli vzroka, ne-smrtnega miokardnega infarkta, ne-smrtna možganske kapi in večje krvavitve po TIMI, nepovezane s CABG, dala prednost prasugrelu v primerjavi s klopidogetrelom (razmerje tveganja 0,87; 95 % IZ; 0,79 do 0,95; $p = 0,004$). V študiji TRITON je bilo na vsakih 1000 bolnikov, zdravljenih s prasugrelom, 22 manj bolnikov z miokardnim infarkt in 5 več z večjo krvavitvijo po TIMI, nepovezano s CABG, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s klopidogetrelom.

Rezultati farmakodinamične/farmakogenomične študije pri 720 bolnikih azijskega porekla z akutnim koronarnim sindromom, zdravljenih s perkutano koronarno intervencijo, so pokazali, da pri prasugrelu pride do večjega zaviranja trombocitov kot pri klopidogetrelu in da je začetni odmerek prasugrela 60 mg/vzdrževalni odmerek 10 mg ustrezen režim odmerjanja pri preiskovancih azijskega porekla, ki tehtajo vsaj 60 kg in so mlajši od 75 let (glejte poglavje 4.2).

V 30-mesečni študiji (TRILOGY-ACS) pri 9326 bolnikih z UA/NSTEMI ACS, ki je bila medicinsko obravnavana brez revaskularizacije (neodobrena indikacija), prasugrel ni značilno zmanjšal pogostnosti sestavljenega opazovanega dogodka CV smrti, MI ali možganske kapi v primerjavi s klopidogetrelom. Stopnje večjih krvavitev po TIMI (vključno z življenjsko nevarnimi, smrtnimi in ICH) so bile podobne pri bolnikih, zdravljenih s prasugrelom, in pri tistih, zdravljenih s klopidogetrelom. Bolniki, stari ≥ 75 let, in bolniki s telesno maso pod 60 kg ($N = 3022$) so bili randomizirani v skupino s 5 mg prasugrela. Kot pri bolnikih, starih < 75 let in s telesno maso ≥ 60 kg, ki so bili zdravljeni z 10 mg prasugrela, ni bilo razlike med 5 mg prasugrela in 75 mg klopidogetrela pri izidih CV. Stopnje večjih krvavitev so bile podobne pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s 5 mg prasugrela, in pri bolnikih, zdravljenih s 75 mg klopidogetrela. Prasugrel 5 mg je imel večji antitrombotični učinek kot klopidogetrel 75 mg. Prasugrel je treba uporabljati previdno pri bolnikih, starih ≥ 75 let, in pri bolnikih, ki tehtajo < 60 kg (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

V 30-dnevni študiji (ACCOAST) s 4033 bolniki z NSTEMI s povišano vrednostjo troponina, pri katerih je bila predvidena koronarna angiografija, ki ji je sledila perkutana koronarna intervencija v obdobju 2 do 48 ur po randomizaciji, so bolniki, ki so prejeli 30-mg polnilni odmerek prasugrela v povprečju 4 ure pred koronarno angiografijo, ki mu je sledil 30-mg polnilni odmerek v času perkutane koronarne intervencije ($n = 2037$), imeli povečano tveganje za krvavitve ob postopku, ki ni bila povezana s CABG, in nobenih dodatnih koristi v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 60-mg polnilni odmerek v času perkutane koronarne intervencije ($n = 1996$). Natančneje, prasugrel ni značilno zmanjšal pogostnosti sestavljenega opazovanega dogodka srčnožilne (CV) smrti, miokardnega infarkta (MI), možganske kapi, urgentne revaskularizacije (UR) ali reševalnega zdravljenja z zaviralci glikoproteina (GP) IIb/IIIa v obdobju 7 dni od randomizacije pri bolnikih, ki so prejeli prasugrel pred koronarno angiografijo, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli poln polnilni odmerek prasugrela v času perkutane koronarne intervencije; stopnja ključnih z varnostjo povezanih dogodkov za vse večje krvavitve po TIMI (dogodkov, povezanih s CABG in tistih, ki niso povezani s CABG) v obdobju 7 dni po randomizaciji pri vseh zdravljenih bolnikih pa je bila značilno večja pri bolnikih, ki so prejeli

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

prasugrel pred koronarno angiografijo, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli poln polnilni odmerek prasugrela v času perkutane koronarne intervencije. Zato je treba pri bolnikih z UA/NSTEMI, pri katerih je koronarna angiografija opravljena v 48 urah po sprejemu, polnilni odmerek dati v času perkutane koronarne intervencije (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

V študiji TADO so proučevali uporabo prasugrela (n = 171) v primerjavi s placebom (n = 170) pri bolnikih, starih med 2 do manj kot 18 let, s srpastocelično anemijo, za zmanjšanje vazookluzivne krize v študiji faze III. Študija ni izpolnila nobenega od primarnih in sekundarnih končnih ciljev študije. Na splošno niso v tej populaciji bolnikov odkrili nobenih novih varnostnih spoznanj za prasugrel v monoterapiji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Prasugrel je predzdravilo ki se hitro presnavlja *in vivo* v aktivni presnovek in neaktivne presnovke. Izpostavljenost (AUC) aktivnemu presnovku je zmerno do nizko variabilna med osebami (27 %) in pri posameznikih (19 %). Farmakokinetika prasugrela je podobna pri zdravih osebah, bolnikih s stabilno aterosklerozo in bolnikih, pri katerih izvedejo perkutano koronarno intervencijo.

Absorpcija

Absorpcija in presnova prasugrela je hitra, vrh plazemske koncentracije (C_{max}) aktivnega presnovka se pojavi v približno 30 minutah. Izpostavljenost (AUC) aktivnemu presnovku se povečuje sorazmerno z razponom terapevtskega odmerka. V študiji pri zdravih osebah je bila AUC aktivnega presnovka nespremenjena pri obroku z veliko maščob in kalorij, vendar se je C_{max} zmanjšala za 49 % in čas do dosega C_{max} (t_{max}) je bil podaljšan z 0,5 na 1,5 ure. Prasugrel so v študiji TRITON dajali neodvisno od hrane. Zato lahko prasugrel dajemo neodvisno od hrane; vendar lahko dajanje polnilnega odmerka prasugrela na tešče nudi najhitrejši začetek delovanja (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Vezava aktivnega presnovka na humani serumski albumin (v 4 % pufrski raztopini) je bila 98 %.

Biotransformacija

Po peroralnem dajanju prasugrela v plazmi ni zaznati. V črevesju se hitro hidrolizira v tiolakton, ki se nato v eni stopnji s citokromom P450, zlasti s CYP3A4 in CYP2B6 ter v manjši meri s CYP2C9 in CYP2C19, presnovi do aktivnega presnovka. Aktivni presnovek se nato nadalje presnovi v dve neaktivni spojini, s S-metilizacijo ali s konjugacijo s cisteinom.

Pri zdravih osebah, bolnikih s stabilno aterosklerozo in bolnikih z ACS, ki so prejeli prasugrel, v primeru genske variacije CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ali CYP2C19 ni bilo pomembnega učinka na farmakokinetiko prasugrela ali njegovo zaviranje agregacije trombocitov.

Izločanje

Približno 68 % odmerka prasugrela se v obliki neaktivnih presnovkov izloči z urinom in 27 % z blatom. Aktivni presnovek ima razpolovni čas izločanja približno 7,4 ure (razpon 2 do 15 ur).

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Starejši:

V študiji zdravih oseb, starih med 20 in 80 let, leta niso imela značilnega vpliva na farmakokinetiko prasugrela ali njegovo zaviranje agregacije trombocitov. V velikem kliničnem preskušanju faze 3, je bila srednja ocenjena izpostavljenost (AUC) aktivnemu presnovku 19 % višja pri zelo starih bolnikih (≥ 75 let) v primerjavi z osebami, starimi < 75 let. Prasugrel moramo uporabljati previdno pri bolnikih, starih ≥ 75 let, zaradi možnega tveganja za krvavitev v tej populaciji (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V študiji z bolniki s stabilno aterosklerozo je povprečna AUC aktivnega presnovka pri bolnikih, starih

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

≥ 75 let, ki so jemali 5 mg prasugrela, znašala približno polovico AUC pri bolnikih, starih < 65 let, ki so jemali 10 mg prasugrela, antitrombotični učinek 5-mg odmerka pa je bil manjši, vendar ni bil slabši od 10-mg odmerka.

Okvara jeter:

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter (razreda A in B po Child Pugh-u). Farmakokinetika prasugrela in njegovo zaviranje agregacije trombocitov sta bila podobna pri osebah z blago do zmerno okvaro jeter v primerjavi z zdravimi osebami. Farmakokinetike in farmakodinamike prasugrela pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preučevali. Prasugrela ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic:

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo (*end stage renal disease* - ESRD). Farmakokinetika prasugrela in njegovo zaviranje agregacije trombocitov sta podobna pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (GFR 30 < 50 ml/min/1,73 m²) in zdravih osebah. Zaviranje agregacije trombocitov, povzročeno s prasugrelom, je bilo podobno tudi pri bolnikih z ESRD, ki so potrebovali hemodializo, v primerjavi z zdravimi osebami, čeprav je bila pri ESRD bolnikih C_{max} aktivnega presnovka zmanjšana za 51 %, AUC pa za 42 %.

Telesna masa:

Srednja izpostavljenost (AUC) aktivnemu presnovku prasugrela je približno 30 do 40 % večja pri zdravih osebah in bolnikih s telesno maso < 60 kg, v primerjavi s tistimi, ki tehtajo ≥ 60 kg. Prasugrel moramo uporabljati previdno pri bolnikih s telesno maso < 60 kg, zaradi možnega tveganja za krvavitve v tej populaciji (glejte poglavje 4.4). V študiji z bolniki s stabilno aterosklerozo je bila povprečna AUC aktivnega presnovka pri bolnikih s telesno maso < 60 kg, ki so jemali 5 mg prasugrela, za 38 % manjša kot pri bolnikih s telesno maso ≥ 60 kg, ki so jemali 10 mg prasugrela, antitrombotični učinek 5-mg odmerka pa je bil podoben 10-mg odmerku.

Narodnost:

V študijah klinične farmakologije je bila AUC aktivnega presnovka po prilagoditvi glede telesne mase približno 19 % večja pri kitajskih, japonskih in korejskih preiskovancih, v primerjavi z AUC pri belcih, zlasti zaradi večje izpostavljenosti pri azijskih osebah s telesno maso < 60 kg. Razlik v izpostavljenosti pri kitajskih, japonskih in korejskih preiskovancih ni bilo. Izpostavljenost pri osebah afriškega ali španskega izvora je primerljiva s tisto pri belcih. Prilagoditev odmerka na osnovi same narodnosti ni potrebna.

Spol:

Pri zdravih osebah in bolnikih je farmakokinetika prasugrela podobna pri moških in ženskah.

Pediatrična populacija:

Farmakokinetike in farmakodinamike prasugrela v pediatrični populaciji niso preučevali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenostih, ki so močno presegle največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Toksikološke študije razvoja ploda-zarodka pri podganah in kuncih niso podale dokazov o malformacijah zaradi prasugrela. Pri zelo velikem odmerku (> 240-krat priporočeni dnevni

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vzdrževalni odmerek za ljudi na osnovi mg/m²), ki je povzročil učinke na telesno maso breje samice in/ali uživanje hrane, je bil opazen rahel upad telesne mase mladičev (glede na kontrolo). V pre- in post-natalnih študijah pri podganah zdravljenje breje samice ni imelo učinka na vedenjski ali razmnoževalni razvoj mladičev pri odmerkih do izpostavitve 240-kratnemu priporočenemu dnevnu vzdrževalnemu odmerku pri ljudeh (na osnovi mg/m²).

V 2-letni študiji pri podganah, pri izpostavljenosti prasugrelu v obsegu do večjih od 75-kratnih priporočenih terapevtskih izpostavljenosti pri ljudeh (na osnovi plazemske izpostavljenosti aktivnemu in pomembnejšim krožečim presnovkom pri ljudeh), niso opazili tumorjev, povezanih z učinkovino. Povečana incidenca tumorjev (hepatocelularni adenomi) je bila opazna pri miših, ki so bile 2 leti izpostavljene velikim odmerkom (> 75-kratna izpostavljenost pri ljudeh), vendar so to ocenili kot sekundarno glede na indukcijo encima, povzročeno s prasugrelom. Za glodalce značilna povezava pojava jetrnih tumorjev z indukcijo encimov, povzročena z učinkovinami, je dobro dokumentirana v literaturi. Večje pojavljanje jetrnih tumorjev pri dajanju prasugrela mišim ni ocenjeno kot pomemben dejavnik tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
makrogol 4000
poloksamer 188
fumarna kislina – za uravnavanje pH
premreženi natrijev karmelozat
hidrofobni, koloidni silicijev dioksid
manitol
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
triacetin
rumeni železov oksid (E172) – samo za 5 mg filmsko obložene tablete
rdeči železov oksid (E172) – samo za 10 mg filmsko obložene tablete

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Eliskardia 5 mg filmsko obložene tablete
18 mesecev

Eliskardia 10 mg filmsko obložene tablete
2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

1.3.1	Prasugrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Eliskardia 5 mg filmsko obložene tablete

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Eliskardia 10 mg filmsko obložene tablete

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PE+DES//Al/PE): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 in 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02509/001-008 (5 mg)

H/18/02509/009-018 (10 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 11. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 10. 2021