

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tosynal 5 mg filmsko obložene tablete
Tosynal 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tosynal 5 mg: Ena tableta vsebuje 5 mg prasugrela.

Pomožni snovi z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 54,1 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,18 mg saharoze (v obliki stearata).

Tosynal 10 mg: Ena tableta vsebuje 10 mg prasugrela.

Pomožni snovi z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 108,2 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,36 mg saharoze (v obliki stearata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tosynal 5 mg: Rumene, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako »F1«, z merami 10,55 mm x 5,35 mm.

Tosynal 10 mg: Oranžne, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako »F2«, z merami 13,25 mm x 6,75 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tosynal, dano sočasno z acetilsalicilno kislino (ASK), je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (tj. nestabilno angino pectoris, miokardnim infarktom brez elevacije ST spojnice [UA/NSTEMI – *non-ST segment elevation myocardial infarction*] ali miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice [STEMI – *ST segment elevation myocardial infarction*]), ki imajo primarno ali odloženo perkutano koronarno intervencijo (PCI – *percutaneous coronary intervention*).

Za nadaljnje informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Odmerjanje zdravila Tosynal 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 PCI (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1). Bolniki, ki jemljejo zdravilo Tosynal, morajo dnevno jemati tudi ASK (75 mg do 325 mg).

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (ACS – *acute coronary syndrome*), ki so zdravljeni s PCI, lahko prezgodnja ukinitve kakršnega koli zdravila proti agregaciji trombocitov, vključno z zdravilom Tosynal, poveča tveganje za trombozo, miokardni infarkt ali smrt zaradi osnovne bolnikove bolezni. Priporoča se zdravljenje do 12 mesecev, razen če je prekinitve jemanja zdravila Tosynal klinično indicirana (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Bolniki, stari ≥ 75 let

Uporaba zdravila Tosynal pri bolnikih, starih ≥ 75 let, na splošno ni priporočljiva. Če je po skrbni oceni lečечеge 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 nižji 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 Tosynal moramo dati kot enkratni 60-mg polnilni odmerek in nato nadaljevati s 5-mg odmerkom enkrat na dan. 10-mg vzdrževalni odmerek ni priporočljiv. Vzrok je v večji 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). Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) (glejte poglavje 5.2). Terapevtske izkušnje pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter so omejene (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Tosynal je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tosynal pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Pri otrocih z anemijo srpastih celic so na voljo omejeni podatki (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Zdravilo Tosynal se lahko daje s hrano ali brez nje. Dajanje 60-mg polnilnega odmerka prasugrela na tešče lahko zagotovi najhitrejši začetek delovanja (glejte poglavje 5.2). Tablet 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 okvara jeter (razred C po Child-Pughu).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za krvavitev

V kliničnem preskušanju faze 3 (TRITON) so ključni izključitveni kriteriji vključevali povečano tveganje

za krvavitve, anemijo, trombocitopenijo ter patološke intrakranialne ugotovitve v anamnezi. Pri bolnikih z akutnimi koronarnimi sindromi, pri katerih so opravili PCI, zdravljenih s prasugrelom in ASK, se je na podlagi sistema klasifikacije trombolize pri miokardnem infarktu (TIMI – *thrombolysis in myocardial infarction*) pokazalo povečano tveganje za velike in manjše krvavitve. Zato moramo o uporabi prasugrela pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve razmisliti 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 h krvavitvam (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 priporočljiv. Uporabiti moramo 5-mg vzdrževalni odmerek;
- s sočasnim dajanjem zdravil, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, vključno s peroralnimi antikoagulanti, klopidogrelom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs – *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) in fibrinolitiki.

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

Uporaba prasugrela pri bolnikih, starih ≥ 75 let, na splošno ni priporočljiva in mora biti opravljena s previdnostjo šele 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 krvavitve, vključno s krvavitvijo s smrtnim izidom, v primerjavi z bolniki, starimi < 75 let. Če zdravilo predpišemo, moramo uporabiti nižji vzdrževalni odmerek 5 mg; 10-mg vzdrževalni odmerek ni priporočljiv (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Terapevtske izkušnje s prasugrelom so omejene pri bolnikih z okvaro ledvic (vključno s končno ledvično odpovedjo [ESRD – *end-stage renal disease*]) in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Ti bolniki imajo lahko povečano tveganje za krvavitve. 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 katerem 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 PCI. Zato je treba bolnikom z UA/NSTEMI, pri katerih je koronarna angiografija opravljena v 48 urah po sprejemu, polnilni odmerek dati v času PCI (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Kirurški poseg

Bolnikom je treba svetovati, naj pred kakršnim koli načrtovanim kirurškim posegom in pred začetkom jemanja katerega koli novega zdravila 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. V obdobju 7 dni po prekinitvi jemanja prasugrela se lahko pri bolnikih, pri katerih so opravili aortokoronarni obvod (CABG – *coronary artery bypass graft*), pojavita povečana pogostnost (3-kratna) in resnost krvavitve (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih srčna anatomija ni določena in je možen nujni CABG, je treba skrbno razmisliti o koristih in tveganjih prasugrela.

Preobčutljivost, vključno z angioedemom

O preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angioedemom, so poročali pri bolnikih, ki so prejeli

prasugrel, vključno z bolniki s predhodno preobčutljivostno reakcijo na klopido­grel. Priporočeno je opazovanje 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 opiodi

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

Laktoza

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

Saharoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, 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 z izjemo varfarina niso opravili. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev je pri sočasnem dajanju varfarina (ali drugih kumarinskih derivatov) in prasugrela potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila:

Študij sočasnega dajanja s kroničnim zdravljenjem z NSAIDs niso opravili. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev je pri sočasni uporabi kronično uporabljenih NSAIDs (vključno z zaviralci COX-2) in prasugrela potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Prasugrel 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. Prasugrel lahko dajemo sočasno tudi z ASK, heparinom, digoksinom in zdravili, ki višajo želodčni pH, vključno z zaviralci protonske črpalke ter antagonisti 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), vendar ni bilo dokazov o klinično pomembnem neželenem medsebojnem delovanju.

Učinki drugih zdravil na prasugrel

Acetilsalicilna kislina:

Prasugrel se daje sočasno z 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. Podobno prasugrel ni značilno spremenil učinka heparina na merila koagulacije. Zato lahko sočasno dajemo obe zdravili. Povečano tveganje za krvavitev je možno, kadar sočasno dajemo prasugrel s heparinom.

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 lanzoprazola (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 omogoči najhitrejši začetek delovanja.

Zaviralci CYP3A:

Ketokonazol (400 mg na dan), selektiven in močan zaviralec CYP3A4 in CYP3A5, ni vplival na zaviranje agregacije trombocitov, povzročene s prasugrelom, ali 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 znaten 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 možnost zmanjšane učinkovitosti 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 prasugrela na druga zdravila

Digoksin:

Prasugrel nima klinično značilnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9:

Prasugrel ne zavira CYP2C9 in tudi ne vpliva na farmakokinetiko S-varfarina. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev je pri sočasnem dajanju 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 opravili.

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 odziva pri ljudeh, lahko uporabljamo prasugrel med nosečnostjo samo, če možna korist za mater upraviči možno tveganje za zarodek.

Dojenje

Ni znano, ali se prasugrel pri ljudeh izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje prasugrela v mleko samic. Uporaba prasugrela med dojenjem ni priporočljiva.

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 (glede na 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 opravili PCI, so ocenjevali v s klopidogetrom 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 več kot 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 prekinitvev jemanja preiskovanega zdravila (2,5 % za prasugrel in 1,4 % za klopidogetrel).

Krvavitve

Krvavitve, ki ni v povezavi z operacijo aortokoronarnega obvoda

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 celotni populaciji ACS statistično značilno večja pri bolnikih, zdravljenih s prasugrelom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s klopidogetrom. V STEMI populaciji niso opazili značilne razlike. Najpogostejše mesto spontane krvavitve je bil gastrointestinalni 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	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2

ICH ^e						
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 merilih preiskovalne skupine za trombolizo pri miokardnem infarktu (TIMI – thrombolysis in myocardial infarction).

^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 spodaj. Bolniki so lahko naštet v več kot eni vrstici.

^e ICH = intrakranialna krvavitev (intracranial haemorrhage)

^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 opravili PCI.

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

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

Bolniki s telesno maso < 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 opravili PCI.

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

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

Bolniki s telesno maso ≥ 60 kg in starostjo < 75 let

Pri bolnikih s telesno maso ≥ 60 kg in starostjo < 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.

Krvavitev, povezana z aortokoronarnim obvodom

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 kliničnem preskušanju bolnikov z NSTEMI (študija ACCOAST), v katerem 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 PCI, imeli povečano tveganje za krvavitve ob postopku, ki ni bila povezana s CABG, in niso imeli nobenih dodatnih koristi v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 60-mg polnilni odmerek v času PCI (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Stopnje krvavitev 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 PCI ^a (N = 1996) %
Večja krvavitve 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 krvavitve po TIMI ^e	1,7	0,6

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

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

^c Smrtno nevarna krvavitev je podskupina večje krvavitve po TIMI in vključuje tipe, navedene spodaj. Bolniki so lahko naštet v več kot eni vrstici.

^d ICH = intrakranialna krvavitev (intracranial haemorrhage)

^e Klinično 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).

Preglednica 2: Hemoragični in ne-hemoragični neželeni učinki

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija		trombocitopenija	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) –

				<i>glejte poglavje 4.4</i>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		preobčutljivost, vključno z angioedemom		
<i>Očesne bolezni</i>		očesna krvavitev		
<i>Žilne bolezni</i>	hematom			
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	epistaksa	hemoptiza		
<i>Bolezni prebavil</i>	gastrointestinalna krvavitev	retroperitonealna krvavitev, rektalna krvavitev, hematohezija, krvavitev iz dlesni		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	izpuščaj, ekhimoza			
<i>Bolezni sečil</i>	hematurija			
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	hematom na mestu žilnega vboda, krvavitev na mestu vboda			
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	udarnina	pooperativna krvavitev	podkožni hematom	

Pri bolnikih 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 = intrakranialna krvavitev (*intracranial haemorrhage*)

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

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

Preveliko odmerjanje prasugrela lahko vodi v podaljšan čas krvavitve in nadaljnje zaplete zaradi krvavitve. Podatkov o izničenju farmakološkega učinka prasugrela ni; če je kljub temu potreben takojšnji popravek podaljšanega časa krvavitve, lahko razmislimo o transfuziji trombocitov in/ali drugih krvnih pripravkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: 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 srčno-žilnih 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 µM ADP in 30 minutah z 20 µM ADP. Maksimalno zaviranje agregacije trombocitov, inducirane z ADP, s prasugrelom je 83 % pri 5 µM ADP in 79 % pri 20 µM ADP, v obeh primerih pa je pri 89 % zdravih oseb in bolnikov s stabilno aterosklerozo doseženo najmanj 50-% zaviranje agregacije trombocitov v 1 uri. Zaviranje agregacije trombocitov, inducirano s prasugrelom, kaže majhno variabilnost med osebami (9 %) in pri posameznikih (12 %), tako pri 5 µM ADP kot tudi pri 20 µM ADP. Srednje stanje dinamičnega ravnovesja zaviranja agregacije trombocitov je bilo 74 % pri 5 µM ADP oziroma 69 % pri 20 µM 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 med vzdrževalnim odmerjanjem imelo ≥ 20-% zaviranje agregacije trombocitov.

Po zdravljenju se je 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 agregacija trombocitov postopno vrnila na izhodiščne vrednosti.

Podatki o zamenjavi: Po dajanju 75 mg klopidogrela enkrat na dan 10 dni so 40 zdravim preiskovancem pričeli namesto klopidogrela 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 klopidogrela (z ASK) je bilo 56 preiskovancev z ACS 14 dni zdravljenih s prasugrelom 10 mg enkrat na dan ali klopidogrelom 150 mg enkrat na dan, nato pa so za nadaljnjih 14 dni prešli na zdravljenje s klopidogrelom v odmerku 150 mg ali prasugrelom v odmerku 10 mg. Močnejše zaviranje agregacije trombocitov so opazili pri bolnikih, ki so jim zdravljenje zamenjali za zdravljenje s prasugrelom v odmerku 10 mg, v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni s klopidogrelom v odmerku 150 mg. V študiji z 276 bolniki z ACS, pri katerih so opravili PCI, je zamenjava začetnega polnilnega odmerka 600 mg klopidogrela ali placeba, danega ob obisku bolnišnice pred koronarno angiografijo, s 60-mg polnilnim odmerkom prasugrela, danega v času perkutane koronarne intervencije, povzročila podobno povečano zaviranje agregacije trombocitov v 72-urnem obdobju študije.

Klinična učinkovitost in varnost

Akutni koronarni sindrom

Faza 3 študije TRITON je primerjala prasugrel s klopidogetrelom, oba s sočasnim dajanjem z ASK in drugo standardno terapijo. TRITON s 13608 bolniki je bila multicentrična, mednarodna, randomizirana, dvojno slepa študija s paralelno skupino. Bolniki, pri katerih so opravili PCI, so imeli ACS z zmernim do visokim tveganjem za UA, NSTEMI ali STEMI.

Bolniki z UA/NSTEMI v 72 urah 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 v 12 urah 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 kadar koli 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 klopidogetrel (300-mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75-mg vzdrževalni odmerek enkrat na dan), so bili zdravljeni z mediano 14,5 mesecev (največ 15 mesecev z najmanj 6-mesečnim obdobjem sledenja). Bolniki so prejeli tudi ASK (75 mg do 325 mg enkrat na dan). Uporaba katerega koli tienopiridina v 5 dneh pred vključitvijo je bila izključitveni kriterij. Druge terapije, kot so heparin in zaviralci GP IIb/IIIa, so bile uporabljene po presoji zdravnika. Približno 40 % bolnikov (v vsaki skupini zdravljenja) je prejelo zaviralce GP IIb/IIIa kot podporo PCI (podatkov o uporabljeni vrsti zaviralca GP IIb/IIIa ni na voljo). Približno 98 % bolnikov (v vsaki skupini zdravljenja) je prejelo antitrombine (heparin, nizko molekularni heparin, bivalirudin ali druga zdravila) neposredno, kot podporo PCI.

Primarno merilo izida preskušanja je bil čas do pojava srčno-žilne (CV – *cardiovascular*) smrti, nesmrtnega miokardnega infarkta (MI) ali nesmrtna možganske kapi. Analiza sestavljenega cilja študije v celotni populaciji ACS (kombinacija skupin UA/NSTEMI in STEMI) je kazala možno statistično superiornost prasugrela v primerjavi s klopidogetrelom v skupini UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Celotna populacija ACS:

Prasugrel je pokazal superiorno učinkovitost v primerjavi s klopidogetrelom pri znižanju primarnih sestavljenih izidov kot tudi vnaprej določenih sekundarnih izidov, vključno s trombozo žilne opornice (glejte preglednico 3). Korist prasugrela je bila očitna v prvih 3 dneh in je vztrajala do konca študije. Superiorno učinkovitost je spremljalo povečano pojavljanje večje krvavitve (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Populacijo bolnikov je sestavljalo 92 % belcev, 26 % žensk in 39 % bolnikov, starih ≥ 65 let. Koristi, povezane s prasugrelom, so bile neodvisne od uporabe drugih akutnih in dolgotrajnih srčno-žilnih terapij, vključno s heparinom/nizko molekularnim heparinom, bivalirudinom, intravenskimi zaviralci GP IIb/IIIa, zdravili za znižanje ravni lipidov, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci encima angiotenzinske konvertaze. Učinkovitost prasugrela je bila neodvisna od odmerka ASK (75 mg do 325 mg enkrat na dan). Uporaba peroralnih antikoagulantov, nepreučevanih zdravil proti agregaciji trombocitov in kronično zdravljenje z NSAIDs v študiji TRITON ni bila dovoljena. V celotni populaciji ACS je bil prasugrel v primerjavi s klopidogetrelom povezan z nižjo incidenco CV smrti, nesmrtnega MI ali nesmrtna možganske kapi, ne glede na osnovne značilnosti, kot so starost, spol, telesna masa, geografsko področje, uporaba zaviralcev GP IIb/IIIa in tip žilne opornice. Korist je bila primarno posledica značilnega znižanja nesmrtnega MI (glejte preglednico 3). Osebe s sladkorno boleznijo so imele značilno znižanje primarnih in vseh sekundarnih sestavljenih ciljev študije.

Opažene 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 krvavitve, 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 s sladkorno boleznijo, STEMI, večjim tveganjem za trombozo žilne opornice ali ponovljenimi dogodki.

Bolniki s TIA v anamnezi ali ishemično možgansko kapjo v anamnezi več kot 3 mesece pred zdravljenjem s prasugrelom niso imeli znižanja primarnega sestavljenega cilja.

Preglednica 3: Bolniki z izidi v primarni analizi TRITON

Izidi	Prasugrel + ASK	Klopidogrel + ASK	Razmerje tveganja (RT) (95-% IZ)	p vrednost
Vsi ACS	(N = 6813) %	(N = 6795) %	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Primarni sestavljeni izidi CV smrt, nesmrtni MI ali nesmrtne možganske kap	9,4	11,5		
Primarni posamezni izidi				
CV smrt	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nesmrtne MI	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Nesmrtne možganske kap	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Primarni sestavljeni izidi CV smrt, nesmrtni MI ali nesmrtne možganske 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
Nesmrtne MI	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Nesmrtne možganske kap	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
STEMI	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Primarni sestavljeni izidi CV smrt, nesmrtni MI ali nesmrtne možganske 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
Nesmrtne MI	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Nesmrtne možganske kap	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

V celotni populaciji ACS je analiza vsakega od sekundarnih ciljev kazala značilno korist ($p < 0,001$) za prasugrel v primerjavi s klopidogrelom. Ti so vključevali nedvomno ali možno trombozo žilne opornice ob koncu študije (0,9 % v primerjavi z 1,8 %; RT 0,498; IZ 0,364; 0,683); CV smrt, nesmrtni MI ali urgentno revaskularizacijo ciljnih žil v 30 dneh (5,9 % v primerjavi s 7,4 %; RT 0,784; IZ 0,688; 0,894); smrt iz vseh vzrokov, nesmrtni MI ali nesmrtne možganske kap do konca študije (10,2 % v primerjavi z 12,1 %; RT 0,831; IZ 0,751; 0,919); CV smrt, nesmrtni MI, nesmrtne možganske 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 celotni populaciji ACS (2,76 % v primerjavi z 2,90 %), UA/NSTEMI populaciji (2,58 % v primerjavi z 2,41 %) in STEMI populaciji (3,28 % v primerjavi s 4,31 %) ni pokazala nobene značilne razlike med prasugrelom in klopidogrelom.

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 za obe žilni opornici, kovinsko in prevlečeno z zdravili.

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

Čeprav je pri zdravljenju s prasugrelom prišlo do povečanega pojava krvavitve, je analiza sestavljenega cilja študije, smrti iz katerega koli vzroka, nesmrtnega miokardnega infarkta, nesmrtne možganske kapi in večje krvavitve po TIMI, nepovezane s CABG, dala prednost prasugrelu v primerjavi s klopidogrelom (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, nepovezane s CABG, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s klopidogrelom.

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

V 30-mesečni študiji (TRILOGY-ACS) pri 9326 bolnikih z UA/NSTEMI ACS, ki so bili medicinsko obravnavani brez revaskularizacije (neregistrirana indikacija), prasugrel ni bistveno znižal 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, kot 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, pri izidih CV ni bilo razlike med 5 mg prasugrela in 75 mg klopidogetrela. 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 omogočil 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 povišanim troponinom, 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 krvavitev ob postopku, ki ni bila povezana s CABG, in niso imeli nobenih dodatnih koristi v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 60-mg polnilni odmerek v času perkutane koronarne intervencije (n = 1996). Natančneje, prasugrel ni bistveno zmanjšal pogostnosti sestavljenega opazovanega dogodka srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta, možganske kapi, urgentne revaskularizacije (UR) ali reševalnega zdravljenja z zaviralci 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 bistveno višja 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. Zato je treba bolnikom z UA/NSTEMI, pri katerih je koronarna angiografija opravljena v 48 urah po sprejemu, polnilni odmerek dati v času PCI (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 od 2 do manj kot 18 let, z anemijo srpastih celic, za zmanjšanje vazookluzivne krize v študiji faze III. Študija ni izpolnila nobenega od primarnih ali sekundarnih končnih ciljev študije. Na splošno niso v tej populaciji bolnikov prišli do nobenih novih varnostnih ugotovitev 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 opravijo 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 vsebnostjo maščob in kalorij, vendar se je C_{max} znižal za 49 %, čas do dosega C_{max} (t_{max}) pa se je podaljšal 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 zagotovi najhitrejši začetek delovanja (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Po peroralnem dajanju prasugrela ni mogoče zaznati v plazmi. 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-metilacijo ali s konjugacijo s cisteinom.

Pri zdravih osebah, bolnikih s stabilno aterosklerozo in bolnikih z ACS, ki so prejeli prasugrel, zaradi genetske 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, 27 % pa z blatom. Aktivni presnovek ima razpolovni čas izločanja približno 7,4 ure (razpon od 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 za 19 % višja pri zelo starih bolnikih (≥ 75 let) v primerjavi z osebami, starih < 75 let. Prasugrel moramo pri bolnikih, starih ≥ 75 let, uporabljati previdno 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 ≥ 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 jeter (razreda A in B po Child-Pughu). Farmakokinetika prasugrela in njegovo zaviranje agregacije trombocitov sta bili pri osebah z blago do zmerno okvaro jeter podobni kot pri zdravih osebah. 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 z ESRD. Farmakokinetika prasugrela in njegovo zaviranje agregacije trombocitov sta podobni pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (GFR $30 < 50$ ml/min/1,73 m²) in zdravih osebah. Zaviranje agregacije trombocitov, povzročene s prasugrelom, je bilo tudi pri bolnikih z ESRD, ki so potrebovali hemodializo, podobno kot pri zdravih osebah, čeprav je bila pri bolnikih z ESRD C_{max} aktivnega presnovka zmanjšana za 51 %, AUC pa za 42 %.

Telesna masa:

Srednja izpostavljenost (AUC) aktivnemu presnovku prasugrela je približno 30 do 40 % višja pri zdravih osebah in bolnikih s telesno maso < 60 kg, v primerjavi s tistimi, ki tehtajo ≥ 60 kg.

Prasugrel moramo pri bolnikih s telesno maso < 60 kg uporabljati previdno zaradi možnega tveganja za krvavitev 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 % nižja 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 na telesno maso za približno 19 % višja 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 vpliva na sposobnost razmnoževanja 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 zagotovile dokazov o malformacijah zaradi prasugrela. Pri zelo visokem odmerku (> 240-kratnem priporočenem dnevnem vzdrževalnem odmerku 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 postnatalnih študijah pri podganah zdravljenje breje samice ni imelo učinka na vedenjski ali razmnoževalni razvoj mladičev pri odmerkih do izpostavitve 240-kratnemu priporočenemu dnevnemu vzdrževalnemu odmerku pri ljudeh (na osnovi mg/m²).

V 2-letni študiji pri podganah, z izpostavljenostmi prasugrelu, ki so presegle 75-kratno priporočeno terapevtsko izpostavljenost pri ljudeh (na osnovi plazemske izpostavljenosti aktivnemu in pomembnejšim krožečim presnovkom pri ljudeh), niso opazili tumorjev, povezanih s spojino. Povečana incidenca tumorjev (hepatocelularni adenomi) je bila opazna pri miših, ki so bile 2 leti izpostavljene visokim odmerkom (> 75-kratna izpostavljenost pri ljudeh), vendar so to ocenili kot sekundarno glede na indukcijo encima, povzročeno s prasugrelom. Povezava pojava jetrnih tumorjev in indukcije encima, značilna za glodalce, je dobro dokumentirana v literaturi. Večje pojavljanje jetrnih tumorjev zaradi dajanja prasugrela pri miših ni ocenjeno kot pomemben dejavnik tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

- kros повідon (tip A)
- laktoza monohidrat
- premreženi natrijev karmelozat
- mikrokristalna celuloza
- saharoza stearat (tip III)

Filmska obloga:

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete zdravila Tosynal so pakirane v pretisne omote iz aluminija/aluminija. Na voljo so škatle s 30 tabletami v pretisnih omotih.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

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

H/20/02694/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 3. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 6. 2020