

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prasugrel Krka 5 mg filmdragerade tabletter  
Prasugrel Krka 10 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg respektive 10 mg prasugrel.

#### Hjälpämnen med känd effekt

En 5 mg filmdragerad tablett innehåller 1,5 mg laktos.

En 5 mg filmdragerad tablett innehåller 0,28 mg natrium.

En 10 mg filmdragerad tablett innehåller 3,0 mg laktos.

En 10 mg filmdragerad tablett innehåller 0,56 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

5 mg filmdragerade tabletter: Ljust brungula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter, dimensioner 8,5 x 4,5 mm.

10 mg filmdragerade tabletter: Rosa, ovala, något bikonvexa, filmdragerade tabletter, dimensioner 10,5 x 5,5 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Prasugrel Krka, givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är indicerat för förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med akuta koronara syndrom (dvs. instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) eller ST-höjningsinfarkt (STEMI) som genomgår primär eller fördröjd perkutan koronarintervention (PCI).

För ytterligare information se avsnitt 5.1.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

Behandlingen med Prasugrel Krka ska inledas med en enstaka laddningsdos på 60 mg och därefter fortsätta med dosen 10 mg en gång dagligen. För UA/NSTEMI-patienter, som genomgår koronarangiografi inom 48 timmar efter sjukhusinläggning, skall laddningsdosen ges vid tidpunkten för PCI (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1). Patienter som tar Prasugrel Krka ska också ta acetylsalicylsyra (ASA) dagligen (75 mg till 325 mg).

För tidigt avslutad behandling med trombocytagerationshämmande medel, inklusive Prasugrel Krka, kan hos patienter med akuta koronara syndrom (ACS) som behandlas med PCI, resultera i en ökad risk för trombos, myokardinfarkt eller död beroende på patientens bakomliggande sjukdom. Behandling upp till 12 månader rekommenderas, såvida inte ett avbrytande av behandlingen med Prasugrel Krka är kliniskt indicerad (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### *Patienter $\geq$ 75 år*

Användning av Prasugrel Krka till patienter  $\geq$  75 år rekommenderas i allmänhet inte. Om det efter en noggrann individuell nytta/risk utredning av den förskrivande läkaren (se avsnitt 4.4) bedöms nödvändigt att behandla denna patientgrupp, bör en engångs laddningsdos på 60 mg följt av en lägre underhållsdos på 5 mg förskrivas. Patienter  $\geq$  75 år har större blödningsbenägenhet och högre exponering för prasugrels aktiva metabolit (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

#### *Patienter som väger < 60 kg*

Behandling med Prasugrel Krka ska påbörjas med en engångs laddningsdos på 60 mg och sedan fortsätta med en dos på 5 mg en gång dagligen. Underhållsdosen på 10 mg rekommenderas inte. Detta beror på att patienter med en kroppsvikt under 60 kg har en ökad exponering för prasugrels aktiva metabolit och en ökad risk för blödning med en dos på 10 mg en gång dagligen, jämfört med patienter med en kroppsvikt på 60 kg eller högre (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion, inkluderande patienter med terminal njursjukdom (se avsnitt 5.2). Det finns begränsad erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig till personer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A och B) (se avsnitt 5.2). Det finns begränsad erfarenhet från behandling av patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Prasugrel är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för prasugrel för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Begränsad data finns tillgänglig för barn med sicklecellanemi (se avsnitt 5.1).

#### Administreringsätt

För oral användning. Prasugrel Krka kan intas oberoende av måltid. Administrering av 60 mg prasugrel laddningsdos vid fasta kan ge den snabbast insättande effekten (se avsnitt 5.2). Krossa eller dela inte tabletten.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv patologisk blödning.

Tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

Gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Blödningsrisk*

De viktigaste exklusionskriterierna i fas 3 studien (TRITON) innefattade ökad blödningsrisk, anemi, trombocytopeni, patologiska, intrakraniella fynd i anamnesen. Patienter med akuta koronara syndrom som genomgår PCI och som behandlats med prasugrel och ASA uppvisade en ökad risk för större och mindre blödning enligt klassificeringssystemet TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Därför bör användning av prasugrel till patienter med ökad risk för blödning endast övervägas då fördelen

med prevention av ischemiska händelser bedöms uppväga risken för allvarlig blödning. Detta berör särskilt följande patienter:

- $\geq 75$  år (se nedan).
- Med blödningsbenägenhet (t.ex. på grund av trauma eller nyligen genomgången operation, nyligen inträffad eller återkommande gastrointestinal blödning eller aktivt peptiskt sår).
- Med kroppsvikt  $< 60$  kg (se avsnitt 4.2 och 4.8). Till dessa patienter rekommenderas inte en 10 mg underhållsdos. En 5 mg underhållsdos ska användas.
- Som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för blödning, däribland orala antikoagulantia, klopidogrel, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och fibrinolytika.

För patienter med aktiv blödning där upphävande av den farmakologiska effekten av prasugrel är nödvändig kan trombocyttransfusion vara lämplig.

Användning av Prasugrel Krka till patienter  $\geq 75$  år rekommenderas i allmänhet inte. Endast då en noggrann individuell nytta/risk utredning av den förskrivande läkaren visar att fördelen med prevention av ischemiska händelser uppväger risken för allvarlig blödning, kan behandling påbörjas med försiktighet. I den kliniska fas 3 studien hade dessa patienter en större risk för blödning, inkluderande fatal blödning, jämfört med patienter  $< 75$  år. Om det förskrivs ska en lägre underhållsdos på 5 mg användas. Underhållsdosen på 10 mg rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Erfarenhet från behandling med prasugrel till patienter med nedsatt njurfunktion (inkluderande terminal njursjukdom, ESRD) och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsad. Dessa patienter kan ha en ökad risk för blödning. Därför ska prasugrel användas med försiktighet till dessa patienter.

Patienter ska informeras om att det kan ta längre tid än vanligt att stoppa en blödning då de tar prasugrel (tillsammans med ASA) och att de ska rapportera till läkaren om någon ovanlig blödning (ställe eller varaktighet) inträffar.

#### *Blödningsrisk associerad med tidpunkten för laddningsdos vid NSTEMI*

I en klinisk studie med NSTEMI-patienter (ACCOAST studien), där patienterna skulle genomgå koronarangiografi inom 2-48 timmar efter randomisering, ökade prasugrel laddningsdos, given i genomsnitt 4 timmar före koronarangiografi, risken för större och mindre blödningar i samband med ingreppet jämfört med laddningsdos given i samband med PCI. Därför skall laddningsdosen till UA/NSTEMI-patienter, som genomgår koronar angiografi inom 48 timmar efter sjukhusinläggning, ges vid tidpunkten för PCI (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

#### *Kirurgiska ingrepp*

Patienter ska rådas att informera läkare och tandläkare om att de tar prasugrel innan ett kirurgiskt ingrepp planeras och innan något nytt läkemedel börjar användas. Om en patient ska genomgå elektiv operation och en trombocyttaggregationshämmande effekt inte är önskvärd ska prasugrel utsättas minst 7 dagar före operationen. Ökad blödningsfrekvens (trefaldig) och svårare blödning kan förekomma hos patienter som genomgår kranskärlskirurgi (CABG) inom 7 dagar efter utsättning av prasugrel (se avsnitt 4.8). Nytt och risk med prasugrel ska noggrant övervägas hos patienter där koronar anatomin inte har bestämts och brådskande kranskärlskirurgi är en möjlighet.

#### *Överkänslighet inklusive angioödem*

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med prasugrel, inklusive patienter som tidigare fått överkänslighetsreaktioner av klopidogrel. Övervakning avseende tecken på överkänslighet rekommenderas för patienter med känd allergi mot tienopyridiner (se avsnitt 4.8).

#### *Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)*

TTP har rapporterats vid användning av prasugrel. TTP är ett allvarligt tillstånd och kräver omedelbar behandling.

#### *Morfin och andra opioider*

Minskad effekt av prasugrel har setts hos patienter som administrerats prasugrel och morfin i kombination (se avsnitt 4.5).

Prasugrel Krka innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Prasugrel Krka innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### *Warfarin*

Samtidig administrering av prasugrel och kumarinderivat, förutom warfarin, har inte undersökts. På grund av den potentiellt ökade risken för blödning ska samtidig administrering av warfarin (eller andra kumarinderivat) och prasugrel ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

#### *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)*

Samtidig administrering av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) för kroniskt bruk har inte undersökts. På grund av den potentiellt ökade risken för blödning bör samtidig administrering av Prasugrel Krka och NSAID-preparat för kroniskt bruk (inkluderande COX-2-hämmare) ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Prasugrel Krka kan administreras samtidigt med läkemedel som metaboliseras med hjälp av cytokrom P450 enzymer (inklusive statiner) och läkemedel som inducerar eller hämmar cytokrom P450 enzymer. Prasugrel Krka kan också administreras samtidigt med ASA, heparin, digoxin och läkemedel som höjer pH i magsäcken, inkluderande protonpumpshämmare och H<sub>2</sub>-receptorantagonister. Prasugrel har i den kliniska fas 3 studien givits samtidigt med lågmolekylärt heparin, bivalirudin och glykoprotein (GP) IIb/IIIa-hämmare (ingen information föreligger angående vilken typ av GPIIb/IIIa-hämmare som använts) utan tecken på kliniskt signifikanta negativa interaktioner, men några specifika interaktionsstudier har inte utförts.

#### Effekter av andra läkemedel på Prasugrel Krka

##### *Acetylsalicylsyra*

Prasugrel Krka är avsett att administreras tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA). Även om en farmakodynamisk interaktion med ASA är möjlig, som kan medföra en ökad risk för blödning, har effekten och säkerheten av prasugrel visats hos patienter som samtidigt behandlats med ASA.

##### *Heparin*

En enstaka intravenös bolusdos av ofraktionerat heparin (100 E/kg) förändrade inte markant den prasugrelmedierade hämningen av trombocytaggregationen. Likaledes förändrade prasugrel inte signifikant heparins effekt på koagulationsparametrarna. Därför kan båda läkemedlen administreras samtidigt. Det är möjligt att blödningsrisken ökar då Prasugrel Krka administreras tillsammans med heparin.

##### *Statiner*

Atorvastatin (80 mg dagligen) förändrade inte farmakokinetiken av prasugrel och dess hämning av trombocyttaggregationen. Därför förväntas inte statiner som är substrat till CYP3A ha någon effekt på prasugrels farmakokinetik eller dess hämning av trombocyttaggregationen.

##### *Läkemedel som höjer pH i magsäcken*

Samtidig daglig administrering av ranitidin (en H<sub>2</sub>-receptorantagonist) eller lansoprazol (en protonpumpshämmare) förändrade inte AUC och T<sub>max</sub> av prasugrels aktiva metabolit men reducerade C<sub>max</sub> med 14 % respektive 29 %. I den kliniska fas 3 studien administrerades prasugrel utan hänsyn till

samtidig administrering av protonpumpshämmare eller H<sub>2</sub>-receptorantagonist. Administrering av prasugrels laddningsdos på 60 mg utan samtidigt intag av protonpumpshämmare kan ge snabbast insättande effekt.

#### *Hämmare av CYP3A*

Ketokonazol (400 mg dagligen), en selektiv och potent hämmare av CYP3A4 och CYP3A5, påverkade inte prasugrel-medierad hämning av trombocytaggregationen eller AUC och T<sub>max</sub> av prasugrels aktiva metabolit men reducerade C<sub>max</sub> med 34 % till 46 %. Därför förväntas inte CYP3A hämmare som azol antimykotika, HIV-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin och grapefruktjuice ha någon signifikant effekt på farmakokinetiken av den aktiva metaboliten.

#### *Inducerare av cytokrom P450*

Rifampicin (600 mg dagligen), en potent inducerare av CYP3A och CYP2B6 och en inducerare av CYP2C9, CYP2C19 och CYP2C8 förändrade inte signifikant prasugrels farmakokinetik. Därför förväntas inte kända CYP3A inducerare som rifampicin, karbamazepin och andra inducerare av cytokrom P450 ha någon signifikant effekt på den aktiva metabolitens farmakokinetik.

#### *Morfin och andra opioider:*

En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y<sub>12</sub>-hämmare, inklusive prasugrel och dess aktiva metabolit, har observerats hos patienter med akut kranskärslsjukdom som behandlats med morfin. Denna interaktion kan vara relaterad till minskad gastrointestinal motilitet och vara tillämplig på andra opioider. Den kliniska relevansen är okänd, men data indikerar för potentiellt minskad prasugreffeekt hos patienter som kombinationsbehandlas med prasugrel och morfin. Hos patienter med akut kranskärslsjukdom, där morfin inte kan undanhållas och snabb P2Y<sub>12</sub>-hämmning bedöms vara avgörande, kan användning av en parenteral P2Y<sub>12</sub>-hämmare övervägas.

#### Effekter av Prasugrel Krka på andra läkemedel

##### *Digoxin*

Prasugrel har ingen kliniskt signifikant effekt på digoxins farmakokinetik.

##### *Läkemedel som metaboliseras med CYP2C9*

Prasugrel hämmar inte CYP2C9 eftersom det inte påverkade farmakokinetiken av S-warfarin. På grund av ökad blödningsrisk ska samtidig administrering av warfarin och prasugrel ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

##### *Läkemedel som metaboliseras med CYP2B6*

Prasugrel är en svag hämmare av CYP2B6. Prasugrel reducerade exponeringen av hydroxibupropion, en CYP2B6-medierad metabolit av bupropion, hos friska försökspersoner med 23 %. Denna effekt kommer sannolikt endast få klinisk betydelse när prasugrel administreras med läkemedel för vilka CYP2B6 är det enda metaboliska steget och som har ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. cyklofosamid, efavirenz).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Inga kliniska studier har utförts på gravida eller ammande kvinnor.

#### *Graviditet*

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Eftersom reproduktionsstudier på djur inte alltid kan förutsäga effekten på människa ska prasugrel endast användas under graviditet om den potentiella nyttan för modern bedöms överstiga den potentiella risken för fostret.

#### *Amning*

Det är okänt om prasugrel utsöndras i human modersmjölk. Djurstudier har visat utsöndring av prasugrel i bröstmjölk. Användning av prasugrel under amning rekommenderas inte.

### Fertilitet

Prasugrel hade ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråttor vid orala doser upp till en exponering på 240 gånger den rekommenderade dagliga humana underhållsdosen (baserat på mg/m<sup>2</sup>).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Prasugrel förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

#### Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos patienter med akuta koronara syndrom som genomgår PCI utvärderades i en klopidogrel-kontrollerad studie (TRITON) där 6741 patienter behandlades med prasugrel (60 mg laddningsdos och 10 mg underhållsdos en gång dagligen) i 14,5 månader (median), (5802 patienter behandlades i mer än 6 månader, 4136 patienter behandlades i mer än 1 år). Intag av studieläkemedlet avbröts på grund av biverkningar hos 7,2 % som intog prasugrel och 6,3 % som intog klopidogrel. Den vanligaste biverkningen som ledde till utsättande av studieläkemedlet var för båda blödning (2,5 % för prasugrel och 1,4 % för klopidogrel).

#### Blödning

##### Blödning som inte har samband med kranskärtskirurgi (CABG)

Tabell 1 visar frekvensen patienter i TRITON som fick en blödning som inte var relaterad till kranskärtskirurgi. Frekvensen av icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI, inkluderande livshotande och fatal blödning samt även mindre blödning (TIMI) var statistiskt signifikant högre hos patienter som behandlats med prasugrel jämfört med klopidogrel i UA/NSTEMI (Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) populationen och hela ACS (Acute Coronary Syndrome) populationen. Ingen signifikant skillnad observerades i STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction) populationen. Det vanligaste stället för spontan blödning var magtarmkanalen (1,7 % med prasugrel och 1,3 % med klopidogrel). Det vanligast förekommande stället för provocerad blödning var det arteriella punktionsstället (1,3 % med prasugrel och 1,2 % med klopidogrel).

Tabell 1: Incidens av icke-CABG-relaterad blödning<sup>a</sup> (% patienter)

Händelse	Hela ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (n=6741)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (n=6716)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (n=5001)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (n=4980)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (n=1740)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (n=1736)
TIMI större blödning <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Livshotande <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symtomatisk ICH <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Kräver inotropa läkemedel	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Kräver kirurgiskt ingrepp	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Kräver transfusion (≥ 4 enheter)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI mindre	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

blödning <sup>f</sup>					
-----------------------	--	--	--	--	--

a Centralt bedömda händelser definierade enligt TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group) kriterier.

b Andra standardbehandlingar som ansågs lämpliga användes.

c Intrakraniell blödning eller kliniskt overt blödning med en minskning av hemoglobin  $\geq 50$  g/l.

d Livshotande blödning är en undergrupp till större blödning (enligt TIMI) och inkluderar de typer angivna med ”-” nedan. Patienterna kan förekomma på mer än en rad.

e ICH = Intrakraniell blödning.

f Kliniskt overt blödning med en minskning i hemoglobin  $\geq 30$  g/l men  $< 50$  g/l.

#### Patienter $\geq 75$ år

Frekvensen icke-CABG-relaterad större eller mindre blödning (TIMI):

Ålder	Prasugrel <b>10 mg</b>	Klopidogrel 75 mg
$\geq 75$ år (n=1785)*	9,0 % (1,0 % fatal)	6,9 % (0,1 % fatal)
$< 75$ år (n=11672)*	3,8 % (0,2 % fatal)	2,9 % (0,1 % fatal)
$< 75$ år (n=7180)**	2,0 % (0,1 % fatal) <sup>a</sup>	1,3 % (0,1 % fatal)
	Prasugrel <b>5 mg</b>	Klopidogrel 75 mg
$\geq 75$ år (n=2060)**	2,6 % (0,3 % fatal)	3,0 % (0,5 % fatal)

\* TRITON-studien på patienter med akuta koronara syndrom (ACS) som genomgår perkutan koronarintervention (PCI).

\*\* TRILOGY-ACS-studien på patienter som inte genomgår PCI (se 5.1):

a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel för patienter  $< 60$  kg

#### Patienter $< 60$ kg

Frekvensen icke-CABG-relaterad större eller mindre blödning (TIMI):

Vikt	Prasugrel <b>10 mg</b>	Klopidogrel 75 mg
$< 60$ kg (n=664)*	10,1 % (0 % fatal)	6,5 % (0,3 % fatal)
$\geq 60$ kg (n=12672)*	4,2 % (0,3 % fatal)	3,3 % (0,1 % fatal)
$\geq 60$ kg (n=7845)**	2,2 % (0,2 % fatal) <sup>a</sup>	1,6 % (0,2 % fatal)
	Prasugrel <b>5 mg</b>	Klopidogrel 75 mg
$< 60$ kg (n=1391)**	1,4 % (0,1 % fatal)	2,2 % (0,3 % fatal)

\* TRITON-studien på patienter med akuta koronara syndrom (ACS) som genomgår perkutan koronarintervention (PCI).

\*\* TRILOGY-ACS-studien på patienter som inte genomgår PCI (se 5.1):

a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel för patienter  $\geq 75$  år

#### Patienter $\geq 60$ kg och $< 75$ år

Hos patienter med kroppsvikt  $\geq 60$  kg och  $< 75$  år var frekvensen icke-CABG-relaterad större eller mindre blödning (TIMI) 3,6 % för prasugrel och 2,8 % för klopidogrel, och frekvensen för fatal blödning var 0,2 % för prasugrel och 0,1 % för klopidogrel.

#### CABG-relaterad blödning

I den kliniska fas 3 studien genomgick 437 patienter kranskärlskirurgi (CABG) under studiens gång. Frekvensen CABG-relaterad större eller mindre blödning (TIMI) hos dessa patienter var 14,1 % för prasugrelgruppen och 4,5 % för klopidogrelgruppen. Den högre risken för blödningsepisoder hos patienter som behandlades med prasugrel kvarstod i upp till 7 dagar från den senast intagna dosen av studieläkemedlet. För patienter som erhöll sin tienopyridin inom 3 dagar före kranskärlskirurgin var frekvensen större och mindre blödning (TIMI) 26,7 % (12 av 45 patienter) i prasugrelgruppen jämfört med 5,0 % (3 av 60 patienter) i klopidogrelgruppen. För patienter som erhöll sin sista dos tienopyridin inom 4 till 7 dagar före kranskärlskirurgin minskade frekvensen till 11,3 % (9 av 80 patienter) i prasugrelgruppen och 3,4 % (3 av 89 patienter) i klopidogrelgruppen. Längre tid än 7 dagar efter utsättande av läkemedlet var de observerade frekvenserna av CABG-relaterad blödning lika mellan behandlingsgrupperna (se avsnitt 4.4).

### Blödningsrisk associerad med tidpunkten för laddningsdos vid NSTEMI

I en klinisk studie med NSTEMI-patienter (ACCOAST studien) där patienterna skulle genomgå koronarangiografi inom 2-48 timmar efter randomisering, hade patienter som gavs en 30 mg laddningsdos av prasugrel i genomsnitt 4 timmar före koronarangiografi följt av en laddningsdos på 30 mg vid tiden för PCI, en ökad risk för icke-CABG blödning i samband med ingreppet och ingen fördel jämfört med patienter som gavs 60 mg laddningsdos vid tiden för PCI (se avsnitt 4.2 och 4.4). Frekvensen icke-CABG-relaterad TIMI blödning de första 7 dagarna för patienter var enligt följande:

Biverkning	Prasugrel före koronarangiografi <sup>a</sup> (n=2037) %	Prasugrel vid tiden för PCI <sup>a</sup> (n=1996) %
TIMI större blödning <sup>b</sup>	1,3	0,5
Livshotande <sup>c</sup>	0,8	0,2
Fatal	0,1	0,0
Symtomatisk ICH <sup>d</sup>	0,0	0,0
Inotropa läkemedel krävs	0,3	0,2
Kirurgiskt ingrepp krävs	0,4	0,1
Kräver transfusion (≥ 4 enheter)	0,3	0,1
TIMI mindre blödning <sup>e</sup>	1,7	0,6

*a Andra standardbehandlingar användes när så var lämpligt. Det kliniska studieprotokollet angav att alla patienter skulle få aspirin och daglig underhållsdos av prasugrel.*

*b Intrakraniell blödning eller kliniskt öppen blödning associerad med minskning av hemoglobin ≥ 50 g/l.*

*c Livshotande är en undergrupp av TIMI större blödning och inkluderar de typer som anges nedan. Patienter kan ingå i mer än en grupp.*

*d ICH= intrakraniell blödning.*

*e Klinisk öppen blödning associerad med en minskning av hemoglobin med ≥ 30 g/l men < 50 g/l.*

### Summering av biverkningar i tabellform

Tabell 2 sammanfattar hemorragiska och icke-hemorragiska biverkningar från TRITON studien, och från spontanrapporter, klassificerade enligt frekvens och organsystemklass. Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2: Hemorragiska och icke-hemorragiska biverkningar**

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Anemi		Trombocytopeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) – se avsnitt 4.4
Immunsystemet		Överkänslighet inklusive angioödem		
Ögon		Blödning i ögat		
Blodkärl	Hematom			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis	Hemoptys		
Magtarmkanalen	Blödning från magtarmkanalen	Retroperitoneal blödning Rektal blödning Hematochezi Blödning från		



		tandköttet		
Hud- och subkutan vävnad	Utslag Ekkymos			
Njurar och urinvägar	Hematuri			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Hematom vid kärlpunktionsstället Blödning vid punktionsstället			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion	Blödning efter ingrepp	Subkutant hematom	

Hos patienter med eller utan TIA eller stroke i anamnesen var incidensen av stroke i den kliniska fas 3 studien enligt följande (se avsnitt 4.4):

TIA eller stroke i anamnesen	Prasugrel	Klopidogrel
Ja (n=518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
Nej (n=13090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

\* ICH=Intrakraniell blödning

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
www.lakemedelsverket.se

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Överdoser av prasugrel kan medföra förlängd blödningstid och efterföljande blödningsskomplikationer.

### Behandling

Inga data finns tillgängliga angående upphävande av den farmakologiska effekten av prasugrel. Om omedelbar korrigerande av förlängd blödningstid är nödvändig kan dock trombocytttransfusion och/eller andra blodprodukter övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocytaggregationshämmande medel, exkl. heparin, ATC-kod: B01AC22

#### Verkningsmekanism/Farmakodynamisk effekt

Prasugrel är en hämmare av trombocyttaktiveringen och trombocytaggregationen genom att dess aktiva metabolit irreversibelt binder sig till P2Y<sub>12</sub>-gruppen på trombocyternas adenosindifosfatreceptorer (ADP). Eftersom trombocyter deltar i initieringen och/eller utvecklingen av trombotiska komplikationer av aterosklerotisk sjukdom, kan hämning av trombocyttfunktionen resultera i en reducerad frekvens kardiovaskulära händelser som död, myokardinfarkt och stroke.

Efter en laddningsdos på 60 mg prasugrel sker hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation vid 15 minuter med 5 µM ADP och vid 30 minuter med 20 µM ADP. Maximal hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation med prasugrel är 83 % med 5 µM ADP och 79 % med 20 µM. I båda fallen erhöles 89 % av friska försökspersoner och patienter med stabil ateroskleros minst 50 % hämning av trombocyttaggregationen efter 1 timme. Prasugrel-medierad hämning av trombocyttaggregationen visar låg variabilitet mellan individer (9 %) och inom individer (12 %) med både 5 µM och 20 µM ADP. Steady-state hämning av trombocyttaggregationen var i genomsnitt 74 % och 69 % för 5 µM respektive 20 µM ADP och uppnåddes efter 3 till 5 dagars administrering av 10 mg underhållsdos av prasugrel som föregåtts av en 60 mg laddningsdos. Mer än 98 % av försökspersonerna hade  $\geq 20$  % hämning av trombocyttaggregationen vid underhållsdosering.

Trombocyttaggregationen återvände gradvis till utgångsvärdet inom 7 till 9 dagar efter behandling med en enstaka laddningsdos prasugrel på 60 mg, och 5 dagar efter utsättande av underhållsdosen vid steady-state.

Data gällande byte: Efter administrering av 75 mg klopidogrel en gång dagligen i 10 dagar övergick 40 friska försökspersoner till prasugrel 10 mg en gång dagligen med eller utan en laddningsdos på 60 mg. Likartad eller högre hämning av trombocyttaggregationen observerades med prasugrel. Då bytet skedde direkt till prasugrel 60 mg laddningsdos erhöles den snabbast insättande högre trombocythämningen. Efter administrering av en 900 mg laddningsdos av klopidogrel (med ASA) behandlades 56 försökspersoner med akuta koronara syndrom i 14 dagar med antingen prasugrel 10 mg en gång dagligen eller klopidogrel 150 mg en gång dagligen och därefter bytte de till antingen klopidogrel 150 mg eller prasugrel 10 mg i ytterligare 14 dagar. Högre inhibering av trombocyttaggregationen observerades hos patienter som bytt till prasugrel 10 mg jämfört med dem som behandlats med klopidogrel 150 mg. I en studie på 276 patienter med akuta koronara syndrom (ACS) som behandlades med perkutan koronarintervention (PCI) fick patienterna en initial laddningsdos på 600 mg klopidogrel eller placebo i transporten till sjukhuset innan koronarangiografi, som sedan byttes till en 60 mg laddningsdos av prasugrel vid tidpunkten för perkutan koronarintervention. Resultatet var en jämförbar ökad hämning av trombocyttaggregationen under de 72 timmar som studien varade.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Akuta koronara syndrom (ACS)

Den kliniska fas 3 studien TRITON jämförde prasugrel med klopidogrel, båda gavs tillsammans med ASA och annan standardbehandling. TRITON var en internationell, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper och inkluderade 13608 patienter. Patienterna hade akuta koronara syndrom med måttlig till hög risk för instabil angina (UA), icke-ST höjningsinfarkt (NSTEMI) eller ST-höjningsinfarkt (STEMI) och som behandlades med perkutan koronarintervention (PCI).

Patienter med UA/NSTEMI inom loppet av 72 timmar efter symtomens insättande eller för patienter med STEMI mellan 12 timmar till 14 dagar efter symtomstart, randomiserades efter att kännedom om koronaranatomin inhämtats. Patienter med STEMI inom 12 timmar efter symtomens uppträdande som planerades genomgå primär koronarintervention kunde randomiseras utan kännedom om koronaranatomin. För alla patienter kunde laddningsdosen administreras närsomhelst mellan randomisering och 1 timme efter det att patienten lämnat katetreringslaboratoriet.

Patienter som randomiserats att få prasugrel (60 mg laddningsdos följt av 10 mg en gång dagligen) eller klopidogrel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg en gång dagligen) behandlades i 14,5 månader (median, maximalt 15 månader med minst 6 månaders uppföljning). Patienterna erhöles även ASA (75 mg till 325 mg en gång dagligen). Användning av en tienopyridin inom 5 dagar före studiestart var ett exklusionskriterium. Andra behandlingar, så som heparin och GPIIb/IIIa-hämmare, kunde administreras baserat på läkarens bedömning. Cirka 40 % av patienterna (i varje behandlingsgrupp) fick GPIIb/IIIa-hämmare som understödande behandling för den perkutana koronarinterventionen (ingen information finns tillgänglig angående typ av GPIIb/IIIa-hämmare som användes). Cirka 98 %

av patienterna (i varje behandlingsgrupp) fick antitrombotiska läkemedel (heparin, lågmolekylärt heparin, bivalirudin eller andra läkemedel) som direkt understödande behandling vid den perkutana koronarinterventionen.

Studiens primära effektmått var tid till första uppträdande av kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke. Analys av det sammansatta effektmåttet i den totala ACS populationen (UA/NSTEMI och STEMI kohorterna sammanslagna) var betingat av att prasugrel visade sig vara statistiskt överlägset klopidogrel i UA/STEMI kohorten ( $p < 0,05$ ).

#### *Hela ACS-populationen:*

Prasugrel visade överlägsen effekt jämfört med klopidogrel med avseende på att både reducera de olika händelser som ingick i det primära effektmåttet och de händelser som förspecificerats i det sekundära effektmåttet, inkluderande stenttrombos (se tabell 3). Prasugrels fördel blev märkbar under de första tre dagarna och den kvarstod till studiens slut. Den överlägsna effekten åtföljdes av en ökning av större blödning (se avsnitt 4.4 och 4.8). Populationen bestod av 92 % kaukasier, 26 % kvinnor och 39 %  $\geq 65$  år. De fördelar som sågs med prasugrel var oberoende av användningen av andra akuta och långtidsbehandlingar av kardiovaskulär sjukdom, inkluderande heparin/lågmolekylärt heparin, bivalirudin, intravenösa GPIIb/IIIa-hämmare, lipidsänkande medel, betablockerare och ACE-hämmare. Effekten av prasugrel var oberoende av ASA-dosen (75 mg till 325 mg en gång dagligen). Användning av orala antikoagulantia, andra trombocyttaggregationshämmare läkemedel än de som ingick i studien och NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) för kroniskt bruk var inte tillåtna i TRITON. I den totala ACS populationen var prasugrel förenat med en lägre incidens av kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt och icke-fatal stroke jämfört med klopidogrel, oberoende av ålder, kön, kroppsvikt, geografiskt område, användning av GPIIb/IIIa-hämmare och stenttyp vid studiestart. Fördelen berodde framförallt på en betydande minskning av icke-fatal myokardinfarkt (se tabell 3). Personer med diabetes hade signifikant reducering i det primära och i alla sekundära sammansatta effektmått.

Den observerade fördelen med prasugrel var mindre hos patienter  $\geq 75$  år än hos patienter  $< 75$  år. Patienter  $\geq 75$  år hade en ökad risk för blödning, även för fatal blödning (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8). Hos patienter  $\geq 75$  år var nyttan av prasugrel mera påtaglig hos patienter med diabetes, STEMI, högre risk för stenttrombos eller patienter med återkommande händelser.

Patienter som haft TIA eller ischemisk stroke mer än 3 månader före behandlingen med prasugrel hade ingen reduktion i det primära sammansatta effektmåttet.

**Tabell 3: Primär analys av TRITON: patienter med händelser som ingick i effektmåttet**

Händelser	Prasugrel + ASA	Klopidogrel + ASA	Risikförhållande (HR) (95 % KI)	p-värde
<b>Hela ACS populationen</b>	<b>(n=6813) %</b>	<b>(n=6795) %</b>		
<b>Primärt sammansatt effektmått</b> Kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	<0,001
<b>Primärt enskilt effektmått</b>				
Kardiovaskulär död	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Icke-fatal myokardinfarkt	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Icke-fatal stroke	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
<b>UA/NSTEMI</b>				
<b>Primärt sammansatt effektmått</b>	<b>(n=5044) %</b>	<b>(n=5030) %</b>		
Kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
Kardiovaskulär död	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885

Icke-fatal myokardinfarkt	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Icke-fatal stroke	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
<b>STEMI</b>				
<b>Primärt sammansatt effektmått</b>	<b>(n=1769) %</b>	<b>(n=1765) %</b>		
Kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
Kardiovaskulär död	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Icke-fatal myokardinfarkt	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Icke-fatal stroke	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

I hela ACS-populationen visade analysen av varje enskilt sekundärt effektmått en signifikant fördel ( $p < 0,001$ ) för prasugrel gentemot klopidogrel. Dessa inkluderade fastställd eller trolig stenttrombos vid studieslut (0,9 % mot 1,8 %; HR 0,498; KI 0,364, 0,683); kardiovaskulär död, icke fatal myokardinfarkt eller brådskande kärlrevaskularisering upp till 30 dagar (5,9 % mot 7,4 %; HR 0,784; KI 0,688, 0,894); totala dödsfall (oberoende av orsak), icke-fatal myokardinfarkt eller icke fatal stroke fram till studieslut (10,2 % mot 12,1 %; HR 0,831; KI 0,751, 0,919); kardiovaskulär död, icke fatal myokardinfarkt, icke-fatal stroke eller ischemisk hjärtsjukdom som krävde förnyad sjukhusvistelse fram till studieslut (11,7 % mot 13,8 %; HR 0,838; KI 0,762, 0,921). Analys av totala dödsfall (oberoende av orsak) visade inte någon signifikant skillnad mellan prasugrel och klopidogrel i hela ACS populationen (2,76 % mot 2,90 %), i UA/NSTEMI populationen (2,58 % mot 2,41 %) eller i STEMI populationen (3,28 % mot 4,31 %).

Prasugrel var förenat med en minskning på 50 % av stenttrombos under den 15 månader långa uppföljningsperioden. Minskningen av stenttrombos med prasugrel observerades både tidigt och senare än 30 dagar för både rena metallstentar och läkemedelsavgivande stentar.

En analys gjord på patienter som överlevde en ischemisk händelse visade att prasugrel var förenat med en minskning i incidens av efterföljande primära effektmåttshändelser (7,8 % för prasugrel mot 11,9 % för klopidogrel).

Trots att prasugrel gav ökad blödning visade analys av det sammansatta effektmåttet av dödsfall (oberoende av orsak), icke-fatal myokardinfarkt, icke-fatal stroke och icke-CABG-relaterad större blödning (TIMI) en fördel för prasugrel i jämförelse med klopidogrel (riskförhållande (HR), 0,87; 95 % KI, 0,79 till 0,95;  $p=0,004$ ). För varje tusen patienter som behandlades med prasugrel i TRITON-studien var det 22 patienter färre med myokardinfarkt och 5 patienter mer med icke-CABG-relaterad större blödning (TIMI), jämfört med patienter som behandlades med klopidogrel.

Resultat från en farmakodynamisk/farmakogenomisk studie på 720 asiatiska ACS PCI patienter visade att inhibering av trombocyter uppnås i högre utsträckning med prasugrel jämfört med klopidogrel, och att prasugrel 60-mg laddningsdos/10-mg underhållsdos är lämplig dosering för asiater som väger minst 60 kg och är yngre än 75 år (se avsnitt 4.2).

I en 30-månaders studie (TRILOGY-ACS) på 9326 patienter med UA/NSTEMI akuta koronara syndrom (ACS) som fått medicinsk behandling utan revaskularisering (ej godkänd indikation), sågs ingen signifikant reducering i frekvensen av det sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, myokardinfarkt eller stroke, för prasugrel jämfört med klopidogrel. Förekomsten av större TIMI blödning (inklusive livshotande, fatal och intrakraniell blödning) var jämförbar för patienterna som behandlades med prasugrel respektive klopidogrel. Patienter  $\geq 75$  års ålder eller patienter med kroppsvikt understigande 60 kg ( $n=3022$ ) randomiserades till 5 mg prasugrel. Liksom för gruppen patienter under 75 års ålder och med kroppsvikt  $\geq 60$  kg som behandlades med 10 mg prasugrel, var det ingen skillnad mellan 5 mg prasugrel och 75 mg klopidogrel vad gäller kardiovaskulära händelser. Förekomsten av större blödningar var jämförbar för patienterna som behandlats med 5 mg prasugrel och de som behandlats med 75 mg klopidogrel. Prasugrel 5 mg hade större trombocyttaggregationshämmande effekt än klopidogrel 75 mg. Prasugrel ska ges med försiktighet till

patienter  $\geq 75$  års ålder och till patienter med en kroppsvikt understigande 60 kg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

ACCOAST var en 30-dagars studie på 4033 NSTEMI-patienter med förhöjt troponin som skulle genomgå koronarangiografi följt av PCI inom 2-48 timmar efter randomiseringen. Patienterna som fick en laddningsdos med 30 mg prasugrel i genomsnitt 4 timmar före koronarangiografi följt av en laddningsdos med 30 mg prasugrel vid tiden för PCI (n=2037) hade en ökad risk för icke-CABG blödning i samband med ingreppet och ingen ytterligare fördel jämfört med patienter som fick en 60 mg laddningsdos vid tiden för PCI (n=1996). Specifikt var frekvensen av den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär död (CV), myokardinfarkt (MI), stroke, akut revaskularisering (UR) eller användningen av glykoprotein (GP) IIb/IIIa-hämmare som räddningsbehandling inom 7 dagar efter randomisering inte signifikant reducerad hos patienter som fick prasugrel före koronarangiografi jämfört med patienter som fick hela laddningsdosen vid tiden för PCI. Dessutom var förekomsten av det viktigaste säkerhetsmålet för samtliga TIMI större blödning (CABG och icke-CABG händelser) inom 7 dagar efter randomiseringen i alla behandlade studiedeltagare signifikant högre hos de som fick prasugrel före koronarangiografi jämfört med de patienter som fick hela laddningsdosen av prasugrel vid tiden för PCI. Därför skall laddningsdosen till UA/NSTEMI-patienter, som genomgår koronar angiografi inom 48 timmar efter sjukhusinläggning, ges vid tidpunkten för PCI (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

#### Pediatrik population

I studien TADO testades prasugrel (n = 171) jämfört med placebo (n = 170) till patienter med sicklecellanemi i åldern 2 år upp till 18 år, för minskning av vaso-ocklusiv kris i en fas III-studie. Studien uppfyllde inte några av de primära eller sekundära effektmåtten. Totalt identifierades inga nya säkerhetsdata för prasugrel som monoterapi i denna patientgrupp.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Prasugrel är en ”prodrug” och metaboliseras snabbt *in vivo* till en aktiv metabolit och inaktiva metaboliter. Variabiliteten i AUC (exponering) för den aktiva metaboliten mellan individer (27 %) och inom individer (19 %) är låg till måttlig. Prasugrels farmakokinetik är likartad hos friska försökspersoner, patienter med stabil ateroskleros och patienter som genomgår perkutan koronarintervention.

#### Absorption

Absorptionen och metabolismen av prasugrel är snabb med maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) av den aktiva metaboliten uppnådd efter cirka 30 minuter. Den aktiva metabolitens AUC (exponering) ökar proportionellt inom det terapeutiska dosintervallet. AUC för den aktiva metaboliten var i en studie på friska försökspersoner opåverkad av en kaloririk måltid med högt fettinnehåll, men  $C_{max}$  minskade med 49 % och tiden för att nå  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) ökade från 0,5 till 1,5 timme. I TRITON-studien administrerades prasugrel utan hänsyn till födointag. Därför kan prasugrel administreras oberoende av måltid, men administrering av laddningsdosen av prasugrel vid fasta kan ge snabbast insättande effekt (se avsnitt 4.2).

#### Distribution

Bindningen till humant albumin i serum (4 % buffrad lösning) av den aktiva metaboliten var 98 %.

#### Metabolism

Prasugrel kan inte påvisas i plasma efter oral administrering. Det hydrolyseras snabbt i tarmen till en tiolakton som därefter omvandlas till den aktiva metaboliten genom ett enda steg av cytokrom P450 metabolism, framförallt av CYP3A4 och CYP2B6 samt i mindre grad av CYP2C9 och CYP2C19. Den aktiva metaboliten metaboliseras vidare till två inaktiva substanser genom S-metylering eller konjugering med cystein.

Hos friska försökspersoner, patienter med stabil ateroskleros och patienter med ACS som erhållit prasugrel, konstaterades ingen relevant effekt på prasugrels farmakokinetik eller dess hämning av trombocyttaggregationen orsakad av genetisk variation i CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19.

#### Eliminering

Cirka 68 % av prasugreldosen utsöndras i urinen och 27 % i feces som inaktiva metaboliter. Den aktiva metaboliten har en eliminationshalveringstid på cirka 7,4 timmar (intervall 2 till 15 timmar).

#### Farmakokinetik i speciella populationer

##### *Äldre:*

En studie på friska försökspersoner mellan 20 och 80 år visade att ålder inte hade någon signifikant effekt på prasugrels farmakokinetik eller dess hämning av trombocyttaggregationen. I den stora fas 3 studien var den genomsnittliga, uppskattade exponeringen (AUC) av den aktiva metaboliten 19 % högre hos mycket äldre patienter ( $\geq 75$  år) jämfört med personer  $< 75$  år. Prasugrel ska användas med försiktighet till patienter  $\geq 75$  år på grund av den potentiella risken för blödning i denna population (se avsnitt 4.2 och 4.4). I en studie på patienter med stabil ateroskleros var genomsnittlig AUC för den aktiva metaboliten hos patienter  $\geq 75$  år som tog 5 mg prasugrel ungefär hälften av AUC hos patienter  $< 65$  år som tog 10 mg prasugrel. Den trombocyttaggregationshämmande effekten för 5 mg var minskad, men inte sämre, jämfört med 10 mg.

##### *Nedsatt leverfunktion:*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A och B). Prasugrels farmakokinetik och dess hämning av trombocyttaggregationen var likartad hos personer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Farmakokinetik och farmakodynamik av prasugrel hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Prasugrel får inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

##### *Nedsatt njurfunktion:*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med terminal njursjukdom (ESRD). Prasugrels farmakokinetik och dess hämning av trombocyttaggregationen är likartad hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR  $30 - < 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och friska försökspersoner. Prasugrel-medierad hämning av trombocyttaggregationen var också lika hos patienter med terminal njursjukdom, som krävde hemodialys, jämfört med friska försökspersoner, även om C<sub>max</sub> och AUC för den aktiva metaboliten minskade med 51 % respektive 42 % hos ESRD patienter.

##### *Kroppsvikt:*

Den genomsnittliga exponeringen (AUC) för den aktiva metaboliten av prasugrel är cirka 30 till 40 % högre hos friska försökspersoner och patienter med en kroppsvikt  $< 60$  kg, jämfört med dem som väger  $\geq 60$  kg. Prasugrel ska användas med försiktighet till patienter med en kroppsvikt  $< 60$  kg på grund av den potentiella risken för blödning i denna population (se avsnitt 4.4). I en studie på patienter med stabil ateroskleros var genomsnittlig AUC för den aktiva metaboliten hos patienter  $< 60$  kg som tog 5 mg prasugrel, 38 % lägre jämfört med patienter  $\geq 60$  kg som tog 10 mg prasugrel. Den trombocyttaggregationshämmande effekten för 5 mg var likvärdig med 10 mg.

##### *Etniska grupper:*

I kliniska farmakologistudier var AUC för den aktiva metaboliten cirka 19 % högre hos kineser, japaner och koreaner jämfört med kaukasier, efter justering av kroppsvikt. Detta hänför sig huvudsakligen till högre exponering hos asiater med kroppsvikt  $< 60$  kg. Det föreligger ingen skillnad i exponering mellan kineser, japaner och koreaner. Exponering hos personer med afrikanskt och latinamerikanskt ursprung är jämförbar med exponering hos kaukasier. Ingen dosjustering rekommenderas enbart baserat på etnisk tillhörighet.

##### *Kön:*

Prasugrels farmakokinetik är hos friska försökspersoner och patienter lika för män och kvinnor.

##### *Pediatrisk population:*

Farmakokinetik och farmakodynamik av prasugrel har inte undersökts i den pediatrika populationen (se avsnitt 4.2).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Toxikologiska studier på embryo- och fosterutveckling hos råtta och kanin visade inga tecken på missbildningar på grund av prasugrel. Vid mycket hög dos (> 240 gånger rekommenderad daglig human underhållsdos, baserat på mg/m<sup>2</sup>) som gav upphov till effekter på moderns kroppsvikt och/eller födointag sågs en mindre reduktion i avkommans kroppsvikt (relativt till kontroller). I pre- och postnatala studier på råtta visades att behandling av modern inte hade någon effekt på avkommans beteende eller reproduktionsutveckling vid doser upp till en exponering som var 240 gånger den rekommenderade dagliga humana underhållsdosen (baserat på mg/m<sup>2</sup>).

Inga substansrelaterade tumörer observerades i en 2-årig studie på råtta med prasugrelexponering upp till mer än 75 gånger den rekommenderade terapeutiska humana exponeringen (baserat på exponering av den aktiva metaboliten och de viktigaste humana metaboliterna i plasma). En ökad incidens tumörer (hepatocellulära adenom) observerades hos möss som exponerats i 2 år för höga doser (> 75 gånger exponering hos människa), men detta ansågs vara en sekundär effekt av prasugrel-inducerad enzymhämmning. Sambandet mellan levertumörer och läkemedelsinducerad enzymhämmning specifikt hos gnagare är välkänt i litteraturen. Ökningen av levertumörer vid prasugreladministrering till möss bedöms inte utgöra någon relevant risk för människa.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Makrogol 4000

Poloxamer 188

Fumarinsyra – *för pH-justering*

Kroskarmellosnatrium

Hydrofob kolloidal kiseldioxid

Mannitol

Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

Gul järnoxid (E172) – *endast för 5 mg filmdragerade tabletter*

Röd järnoxid (E172) – *endast för 10 mg filmdragerade tabletter*

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

18 månader.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*Prasugrel Krka 5 mg filmdragerade tabletter:*

Bliester (OPA/Alu/PE+DES//Alu/PE): 28, 30 och 84 filmdragerade tabletter, i en kartong.

*Prasugrel Krka 10 mg filmdragerade tabletter:*

Bliester (OPA/Alu/PE+DES//Alu/PE): 28, 30, 84 och 90 filmdragerade tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 56201

10 mg: 56202

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2018-08-29

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2019-03-15