

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sigrada 5 mg filmom obalené tablety  
Sigrada 10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg alebo 10 mg prasugrelu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 1,5 mg laktózy.

Každá 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 3,0 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

filmom obalená tableta (tableta).

*5 mg filmom obalené tablety:* Bledé hnedožlté, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety, rozmery 8,5 mm x 4,5 mm.

*10 mg filmom obalené tablety:* Ružové, oválne, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety, rozmery 10,5 mm x 5,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Sigrada, súbežne podávaná s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikovaná na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (t. j. nestabilnou angínou pectoris, infarktom myokardu bez elevácie ST segmentu [UA/NSTEMI] alebo infarktom myokardu s eleváciou ST segmentu [STEMI]), ktorí podstupujú primárnu alebo oneskorenú perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI).

Ďalšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí

Sigrada sa má začať podávať jednorazovou nasycovacou dávkou 60 mg a potom pokračovať 10 mg dávkou jedenkrát denne. Ak sa u pacientov s UA/NSTEMI vykoná koronárna angiografia do 48 hodín od prijatia, nasycovacia dávka sa má podať iba počas PCI (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1). Pacienti užívajúci Sigradu majú tiež denne užívať ASA (75 mg až 325 mg).

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (ACS), ktorí sú liečení s PCI, by mohlo predčasné vysadenie akejkoľvek protidoštičkovej látky, vrátane Sigrady, zvýšiť riziko trombózy, infarktu myokardu alebo úmrtia vzhľadom na základné ochorenie pacienta. Odporúča sa v trvaní liečby

pokračovať až 12 mesiacov, pokiaľ nie je vysadenie Sigrady klinicky indikované (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Pacienti vo veku $\geq 75$ rokov

Používanie Sigrady u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sa vo všeobecnosti neodporúča. Ak predpisujúci lekár po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínosu a rizika (pozri časť 4.4) považuje túto liečbu pre pacientov vo vekovej skupine  $\geq 75$  rokov za potrebnú, má sa im po jednorazovej nasycovacej dávke 60 mg predpísať nižšia udržiavacia dávka 5 mg. Pacienti vo veku  $\geq 75$  rokov sú náchylnejší na krvácanie a vyššiu expozíciu aktívnemu metabolitu prasugrelu (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

#### Pacienti s telesnou hmotnosťou $< 60$ kg

Sigrada sa má podávať ako jednorazová nasycovacia dávka 60 mg a potom pokračovať v podávaní dávky 5 mg jedenkrát denne.

Udržiavacia dávka 10 mg sa neodporúča. Dôvodom je zvýšená expozícia aktívnemu metabolitu prasugrelu a zvýšené riziko krvácania u pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 60$  kg v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou  $\geq 60$  kg, keď sa podáva dávka 10 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek existujú len obmedzené terapeutické skúsenosti (pozri časť 4.4).

#### Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha), nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s miernou až stredne závažnou dysfunkciou pečene existujú len obmedzené terapeutické skúsenosti (pozri časť 4.4). Prasugrel je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť prasugrelu u detí mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. Obmedzené údaje sú dostupné u detí s kosáčikovitou anémiou (pozri časť 5.1).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Sigrada sa môže podávať s jedlom alebo bez neho. Podávanie nasycovacej dávky 60 mg prasugrelu nalačno môže vyvolať oveľa rýchlejší nástup účinku (pozri časť 5.2). Tabletú nedrvtite ani nelámete.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne patologické krvácanie.

Mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA) v anamnéze.

Závažná porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Riziko krvácania

V klinickej štúdii fázy 3 (TRITON) boli hlavné kritériá na vylúčenie zvýšené riziko krvácania; anémia; trombocytopénia; patologické intrakraniálne nálezy v anamnéze. U pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami podstupujúcich PCI, liečených prasugrelom a ASA sa preukázalo zvýšené riziko závažného a mierneho krvácania podľa klasifikačného systému TIMI. Používanie prasugrelu u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania sa má preto zvážiť len v prípade, keď prínosy z hľadiska prevencie ischemických príhod prevýšia riziká závažných krvácaní. Týka sa to predovšetkým pacientov:

- vo veku  $\geq 75$  rokov (pozri nižšie).

- so sklonom ku krvácaniu (napr. z dôvodu nedávnej traumy, nedávneho chirurgického zákroku, nedávneho alebo opakujúceho sa gastrointestinálneho krvácania alebo aktívnej peptickej vredovej choroby).
- s telesnou hmotnosťou < 60 kg (pozri časti 4.2 a 4.8). U týchto pacientov sa udržiavacia dávka 10 mg neodporúča. Má sa použiť udržiavacia dávka 5 mg.
- ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania, vrátane perorálnych antikoagulancií, klopidogrelu, nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) a fibrinolytík.

Pre pacientov s aktívnym krvácaním, u ktorých je potrebné zrušenie farmakologického účinku prasugrelu, môže byť vhodná transfúzia krvných doštičiek.

Používanie Sigrady u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sa vo všeobecnosti neodporúča a má sa použiť len s opatrnosťou a po starostlivom individuálnom posúdení prínosu/rizika predpisujúcim lekárom, keď prínosy z hľadiska prevencie ischemických príhod prevýšia riziko závažných krvácaní. V klinickej štúdií fázy 3 bolo u týchto pacientov vyššie riziko krvácania, vrátane fatálneho krvácania, v porovnaní s pacientmi vo veku < 75 rokov. Ak sa tento liek takýmto pacientom predpisuje, má sa použiť nižšia udržiavacia dávka 5 mg; udržiavacia dávka 10 mg sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.8).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (vrátane terminálneho štádia ochorenia obličiek - ESRD) a u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú terapeutické skúsenosti s prasugrelom obmedzené. U týchto pacientov môže byť zvýšené riziko krvácania. Prasugrel sa má preto u týchto pacientov užívať s opatrnosťou.

Pacientov treba informovať, že zastavenie krvácania pri užívaní prasugrelu (v kombinácii s ASA) môže trvať dlhšie ako zvyčajne a že majú hlásiť svojmu lekárovi akékoľvek (miestom alebo trvaním) nezvyčajné krvácanie.

#### Riziko krvácania spojené s načasovaním nasycovacej dávky u NSTEMI

V klinickej štúdií s NSTEMI pacientmi (ACCOAST štúdia), ktorí mali naplánovanú koronárnu angiografiu v priebehu 2 – 48 hodín od randomizácie, ktorým bola podaná nasycovacia dávka prasugrelu v priemere 4 hodiny pred koronárnou angiografiou, sa zvýšilo riziko veľkého a malého krvácania počas operácie v porovnaní s pacientmi, ktorým sa nasycovacia dávka prasugrelu podala počas PCI. Preto u pacientov s UA/NSTEMI, ktorí podstúpia koronárnu angiografiu do 48 hodín od prijatia, sa má nasycovacia dávka podať počas PCI (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1).

#### Chirurgický zákrok

Pacientov treba poučiť, aby informovali lekárov a zubných lekárov o užívaní prasugrelu pred naplánovaním chirurgického zákroku a pred začatím užívania akéhokoľvek lieku. Ak má pacient podstúpiť elektívny chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je žiadaný, prasugrel sa má vysadiť minimálne 7 dní pred chirurgickým zákrokom. U pacientov podstupujúcich operáciu CABG v priebehu 7 dní od vysadenia prasugrelu sa môže pozorovať zvýšená frekvencia (3-násobne) a závažnosť krvácania (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa jednoznačne nedefinovala koronárna anatómia a urgentná CABG je možnosťou voľby, sa majú starostlivo zvážiť prínosy a riziká prasugrelu.

#### Hypersenzitivita vrátane angioedému

Bolí hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému u pacientov užívajúcich prasugrel, vrátane pacientov s anamnézou hypersenzitívnej reakcie na klopidogrel. U pacientov so známou alergiou na tienopyridíny sa odporúča sledovanie výskytu prejavov hypersenzitivity (pozri časť 4.8).

#### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

TTP bola hlásená pri používaní prasugrelu. TTP je závažné ochorenie a vyžaduje si okamžitú liečbu.

#### Morfium a iné opioidy

U pacientov, ktorí súbežne užívajú prasugrel a morfium sa pozorovala znížená účinnosť prasugrelu (pozri časť 4.5).

Sigrada obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sigrada obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

*Warfarín:* Súbežné podávanie prasugrelu s kumarínovými derivátmi, s výnimkou warfarínu, sa neskúmalo. Z dôvodu možného zvýšeného rizika krvácania sa majú warfarín (alebo iné kumarínové deriváty) a prasugrel súbežne podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

*Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID):* Súbežné podávanie s chronickými NSAID sa neskúmalo. Z dôvodu možného zvýšeného rizika krvácania sa majú chronické NSAID (vrátane COX-2 inhibítorov) a Sigrada súbežne podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Sigrada sa môže súbežne podávať s liekmi, ktoré sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450 (vrátane statínov) alebo s liekmi, ktoré indukujú alebo inhibujú enzýmy cytochrómu P450. Sigrada sa môže tiež podávať súbežne s ASA, heparínom, digoxínom a liekmi, ktoré zvyšujú pH žalúdka, vrátane inhibítorov protónovej pumpy a H<sub>2</sub> blokátorov. Hoci sa ich používanie neskúmalo v špecifických interakčných štúdiách, v klinickej štúdii fázy 3 sa prasugrel podával súbežne s heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou, bivalirudínom a GP IIb/IIIa inhibítormi (nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitého typu GP IIb/IIIa inhibítora), pričom sa nedokázali žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie.

##### Účinky iných liekov na Sigradu

*Kyselina acetylsalicylová:* Sigrada sa má podávať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Hoci je možná farmakodynamická interakcia s ASA, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania, preukázanie účinnosti a bezpečnosti prasugrelu pochádza od pacientov, ktorí boli súbežne liečení s ASA.

*Heparín:* Jednorazová intravenózna bolusová dávka nefrakcionovaného heparínu (100 U/kg) významne neovplyvnila inhibíciu agregácie krvných doštičiek sprostredkovanú prasugrelom. Rovnako ako prasugrel významne neovplyvnil účinok heparínu, čo sa týka miery koagulácie. Preto sa obe liečivá môžu podávať súbežne. Pri súbežnom podávaní Sigrady s heparínom je možné zvýšené riziko krvácania.

*Statíny:* Atorvastatín (80 mg denne) neovplyvňoval farmakokinetiku prasugrelu a jeho inhibíciu agregácie krvných doštičiek. Preto sa nepredpokladá, že by mali statíny, ktoré sú substrátmi CYP3A, vplyv na farmakokinetiku prasugrelu alebo jeho inhibíciu agregácie krvných doštičiek.

*Lieky, ktoré zvyšujú pH v žalúdku:* Denné súbežné podávanie ranitidínu (H<sub>2</sub> blokátora) alebo lanzoprazolu (inhibítora protónovej pumpy) neovplyvnilo AUC a T<sub>max</sub> aktívneho metabolitu prasugrelu, ale znížilo C<sub>max</sub> o 14 % (ranitidín) a o 29 % (lanzoprazol). V klinickej štúdii fázy 3 bol prasugrel podávaný bez ohľadu na súbežné podávanie inhibítora protónovej pumpy alebo H<sub>2</sub> blokátora. Podanie nasycovacej dávky 60 mg prasugrelu bez súbežného užívania inhibítorov protónovej pumpy môžu vyvolať oveľa rýchlejší nástup účinku.

*Inhibítory CYP3A:* Ketokonazol (400 mg denne), selektívny a silný inhibítor CYP3A4 a CYP3A5, neovplyvnil inhibíciu agregácie krvných doštičiek sprostredkovanú prasugrelom ani AUC a T<sub>max</sub> aktívneho metabolitu prasugrelu, ale znížil jeho C<sub>max</sub> o 34 % až 46 %. Preto sa nepredpokladá, že by mali inhibítory CYP3A, ako sú azolové antimykotiká, inhibítory HIV proteáz, klaritromycín, telitromycín, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacín a grapefruitová šťava, významný vplyv na farmakokinetiku aktívneho metabolitu.

*Induktory cytochrómov P450:* Rifampicín (600 mg denne), silný induktor CYP3A a CYP2B6, a induktor CYP2C9, CYP2C19 a CYP2C8 významne neovplyvňovali farmakokinetiku prasugrelu. Preto

sa nepredpokladá, že by mali známe induktory CYP3A, ako je rifampicín, karbamazepín a iné induktory cytochrómov P450, významný vplyv na farmakokinetiku aktívneho metabolitu.

#### *Morfium a iné opioidy:*

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom liečených morfiom sa pozorovala oneskorená a znížená expozícia perorálnych inhibítorov P2Y12, vrátane prasugrelu a jeho aktívneho metabolitu. Táto interakcia môže súvisieť so zníženou gastrointestinálnou motilitou a vzťahovať sa aj na iné opioidy. Klinický význam nie je známy, ale údaje indikujú potenciálne zníženú účinnosť prasugrelu u pacientov, ktorým bolo súbežne podávané morfium a prasugrel. U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, u ktorých liečba morfiom nemôže byť oddialená a rýchla inhibícia P2Y12 sa považuje za rozhodujúcu, je potrebné zvážiť použitie parenterálneho inhibítora P2Y12.

#### Účinky Sigradu na iné lieky

*Digoxín:* Prasugrel nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

*Liek y metabolizované CYP2C9:* Prasugrel neinhiboval CYP2C9, keďže neovplyvňoval farmakokinetiku S-warfarínu. Z dôvodu možného zvýšeného rizika krvácania sa majú warfarín a prasugrel súbežne podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

*Lieky metabolizované CYP2B6:* Prasugrel je slabý inhibítor CYP2B6. U zdravých jedincov znižoval prasugrel o 23 % expozíciu hydroxybupropiónu, metabolitu bupropiónu sprostredkovaného CYP2B6. Tento účinok je pravdepodobne klinicky významný len v prípade, keď sa prasugrel podá súbežne s liekmi, pre ktoré je CYP2B6 jedinou metabolickou dráhou a ktoré majú úzke terapeutické okno (napr. cyklofosamid, efavirenz).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

U gravidných ani dojčiacich žien sa neuskutočnila žiadna klinická štúdia.

#### *Gravidita*

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Keďže reprodukčné štúdie na zvieratách nie vždy predpovedajú reakciu u ľudí, prasugrel sa má podávať počas gravidity, len ak potenciálny prínos pre matku prevyšuje potenciálne riziko pre plod.

#### *Dojčenie*

Nie je známe, či sa prasugrel vylučuje do ľudského materského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie prasugrelu do materského mlieka. Používanie prasugrelu počas dojčenia sa neodporúča.

#### *Fertilita*

Prasugrel neovplyvňoval fertilitu potkaních samcov a samíc pri perorálnych dávkach až do expozície, ktorá je 240-násobkom odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí (na základe mg/m<sup>2</sup>).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Predpokladá sa, že prasugrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### ***Súhrn bezpečnostného profilu***

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom podstupujúcim PCI bola hodnotená bezpečnosť v jednej klopidogrelom kontrolovanej štúdií (TRITON), v ktorej bolo 6741 pacientov liečených prasugrelom (nasycovacia dávka 60 mg a udržiavacia dávka 10 mg jedenkrát denne) počas 14,5 mesiacov (medián) (5802 pacientov bolo liečených dlhšie ako 6 mesiacov, 4136 pacientov bolo liečených dlhšie ako 1 rok). Pomer vysadenia lieku v štúdií z dôvodu nežiaducich udalostí bol 7,2 %

pre prasugrel a 6,3 % pre klopidogrel. Z toho najčastejšou nežiaducou reakciou u oboch liečiv bolo krvácanie, ktoré viedlo k vysadeniu lieku v štúdiu (2,5 % pre prasugrel a 1,4 % pre klopidogrel).

### Krvácanie

#### *Krvácanie, ktoré nesúvisí s koronárnym arteriálnym bypassom (CABG)*

Frekvencia výskytu prípadov krvácania, ktoré nesúvisia s CABG, u pacientov v štúdiu TRITON, je uvedená v Tabuľke 1. Výskyt rozsiahleho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, vrátane život ohrozujúceho a fatálneho krvácania, rovnako ako mierneho krvácania podľa TIMI, bol štatisticky významne vyšší u jedincov liečených prasugrelom v porovnaní s klopidogrelom v populácii UA/NSTEMI a u všetkých populácií s ACS. V populácii STEMI sa nepozoroval žiadny významný rozdiel. Najčastejším miestom spontánneho krvácania bol gastrointestinálny trakt (1,7 % pre prasugrel a 1,3 % pre klopidogrel); najčastejším miestom vyvolaného krvácania bolo miesto prepichnutia artérie (1,3 % pre prasugrel a 1,2 % pre klopidogrel).

**Tabuľka 1: Výskyt krvácania, ktoré nesúvisí s CABG<sup>a</sup> (% pacientov)**

Udalosť <sup>e</sup>	Všetky 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)
Rozsiahle krvácanie podľa TIMI <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Život ohrozujúce <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatálne	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatické ICH <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Vyžadujúce inotropné látky	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Vyžadujúce chirurgický zákrok	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Vyžadujúce transfúziu (≥ 4 jednotky)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Mierne krvácanie podľa TIMI <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a* Centrálne posudzované udalosti definované kritériami Študijnej skupiny pre trombolýzu pri infarkte myokardu (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI).

*b* Podľa potreby boli použité iné štandardné liečebné postupy.

*c* Akákoľvek intrakraniálna hemorágia alebo akékoľvek klinicky zjavné krvácanie spojené s poklesom hladiny hemoglobínu ≥ 5 g/dl.

*d* Život ohrozujúce krvácanie je podskupinou rozsiahleho krvácania podľa TIMI a zahŕňa všetky typy uvedené nižšie v odsadenom texte. Pacienti môžu byť zahrnutí vo viacerých riadkoch.

*e* ICH = intrakraniálna hemorágia.

*f* Klinicky zjavné krvácanie spojené s poklesom hladiny hemoglobínu ≥ 3 g/dl, ale < 5 g/dl

### Pacienti vo veku ≥ 75 rokov

Výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG:

Vek	prasugrel 10 mg	klopidogrel 75 mg
≥ 75 rokov (N = 1785)*	9,0 % (1,0 % fatálne)	6,9 % (0,1 % fatálne)
< 75 rokov (N = 11672)*	3,8 % (0,2 % fatálne)	2,9 % (0,1 % fatálne)
< 75 rokov (N = 7180)**	2,0 % (0,1 % fatálne) <sup>a</sup>	1,3 % (0,1 % fatálne)
	prasugrel 5 mg	klopidogrel 75 mg
≥ 75 rokov (N = 2060)**	2,6 % (0,3 % fatálne)	3,0 % (0,5 % fatálne)

\* štúdia TRITON u pacientov s ACS podstupujúcich PCI

\*\* štúdia TRILOGY-ACS u pacientov nepodstupujúcich PCI (pozri 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg prasugrelu; 5 mg prasugrelu ak je hmotnosť < 60 kg

#### Pacienti <60 kg

Výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG:

Hmotnosť	prasugrel 10 mg	klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 664)*	10,1 % (0 % fatálne)	6,5 % (0,3 % fatálne)
≥ 60 kg (N = 12672)*	4,2 % (0,3 % fatálne)	3,3 % (0,1 % fatálne)
≥ 60 kg (N = 7845)**	2,2 % (0,2 % fatálne) <sup>a</sup>	1,6 % (0,2 % fatálne)
	prasugrel 5 mg	klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 1391)**	1,4 % (0,1 % fatálne)	2,2 % (0,3 % fatálne)

\* štúdia TRITON u pacientov s ACS podstupujúcich PCI

\*\* štúdia TRILOGY-ACS u pacientov nepodstupujúcich PCI (pozri 5.1)

<sup>a</sup> 10 mg prasugrelu; 5 mg prasugrelu ak je hmotnosť < 60 kg

#### Pacienti s hmotnosťou ≥ 60 kg a vekom < 75 rokov

U pacientov s hmotnosťou ≥ 60 kg a vo veku < 75 rokov bol výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, 3,6 % pre prasugrel a 2,8 % pre klopidogrel; výskyt fatálneho krvácania bol 0,2 % pre prasugrel a 0,1 % pre klopidogrel.

#### Krvácanie v súvislosti s CABG

V klinickej štúdii fázy 3 podstúpilo 437 pacientov CABG v priebehu štúdie. U týchto pacientov bol výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI v súvislosti s CABG 14,1 % v skupine s prasugrelom a 4,5 % v skupine s klopidogrelom. Vyššie riziko krvácania ako nežiaducej udalosti u osôb liečených prasugrelom pretrvávalo až 7 dní od poslednej dávky skúmaného liečiva. U pacientov, ktorí užili tienopyridín v priebehu 3 dní pred CABG, bola frekvencia rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI 26,7 % (12 zo 45 pacientov) v skupine s prasugrelom v porovnaní s 5,0 % (3 zo 60 pacientov) v skupine s klopidogrelom. U pacientov, ktorí užili poslednú dávku tienopyridínu v priebehu 4 až 7 dní pred CABG, sa frekvencia znížila na 11,3 % (9 z 80 pacientov) v skupine s prasugrelom a 3,4 % (3 z 89 pacientov) v skupine s klopidogrelom. Po uplynutí 7 dní od vysadenia lieku boli pozorované podobné frekvencie krvácania v súvislosti s CABG medzi liečenými skupinami (pozri časť 4.4).

#### Riziko krvácania súvisiace s časom podania nasycovacej dávky pri NSTEMI

V klinickej štúdii u pacientov s NSTEMI (štúdia ACCOAST), v ktorej bolo plánované vykonanie koronárnej angiografie v priebehu 2 až 48 hodín po randomizácii, sa u pacientov, ktorým sa prasugrel podal v 30 mg nasycovacej dávke v priemere 4 hodiny pred koronárnou angiografiou a následne v 30 mg nasycovacej dávke v čase PCI, zistilo zvýšené riziko periprocedurálneho krvácania, ktoré nesúviselo s CABG, a nepozoroval sa u nich žiadny dodatočný prínos v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podala 60 mg nasycovacia dávka v čase PCI (pozri časti 4.2 a 4.4). Výskyt krvácania podľa kritérií TIMI, ktoré nesúviselo s CABG, v priebehu 7 dní bol u pacientov nasledovný:

Nežiaduca reakcia	Prasugrel pred koronárnou angiografiou <sup>a</sup> (N = 2037) %	Prasugrel v čase PCI <sup>a</sup> (N = 1996) %
Veľké krvácanie podľa kritérií TIMI <sup>b</sup>	1,3	0,5
Život ohrozujúce <sup>c</sup>	0,8	0,2
Fatálne	0,1	0,0
Symptomatické ICH <sup>d</sup>	0,0	0,0
Vyžadujúce inotropné látky	0,3	0,2
Vyžadujúce chirurgický zákrok	0,4	0,1
Vyžadujúce transfúziu (≥ 4 jednotky)	0,3	0,1
Malé krvácanie podľa kritérií TIMI <sup>e</sup>	1,7	0,6

<sup>a</sup>Podľa potreby sa používali ďalšie štandardné liečebné postupy. Podľa protokolu klinického skúšania sa u všetkých pacientov zaistilo užívanie aspirínu a dennej udržiavacej dávky prasugrelu.

<sup>b</sup>Akákoľvek inkranialna hemorágia alebo akákoľvek klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hladiny hemoglobínu ≥ 5 g/dl.

<sup>c</sup>Život ohrozujúca je podskupina TIMI veľkého krvácania a zahrňa typy spomínané následne. Pacienti sa môžu počítať vo viac ako jednom riadku.

<sup>d</sup>ICH – intrakraniálna hemorágia (intracranial haemorrhage)

<sup>e</sup>Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hladiny hemoglobínu ≥ 3 g/dl ale ≤ 5 g/dl.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

V Tabuľke 2 sú zhrnuté hemoragické a nehemoragické nežiaduce reakcie zo štúdie TRITON alebo spontánne hlásené, zoradené podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Frekvencie sú definované nasledovne:

Veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

### Tabuľka 2: Hemoragické a nehemoragické nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia		trombocytopénia	trombotická trombocytopenická purpura (TTP) - pozri časť 4.4
Poruchy imunitného systému		hypersenzitívita vrátane angioedému		
Poruchy oka		krvácanie do oka		
Poruchy ciev	hematóm			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	hemoptýza		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	gastrointestinálne krvácanie	retroperitoneálne krvácanie, rektálne krvácanie, hematochézia, krvácanie z ďasien		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, ekchymóza			
Poruchy obličiek a močových ciest	hematúria			
Celkové poruchy	hematóm			



Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>a reakcie v mieste podania</i>	v mieste vpichu, krvácanie v mieste vpichu			
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	pomliaždenina	postprocedurálne krvácanie	podkožný hematóm	

V klinickom skúšaní fázy 3 bol výskyt cievnej mozgovej príhody u pacientov, ktorí mali alebo nemali TIA alebo cievnu mozgovú príhodu v anamnéze, nasledovný (pozri časť 4.4):

TIA alebo cievna mozgová príhoda v anamnéze	prasugrel	klopidogrel
Áno (N = 518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
Nie (N = 13090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

\* ICH = intrakraniálna hemorágia

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

#### Príznaky

Predávkovanie prasugrelom môže viesť k predĺženiu času krvácania a k následným komplikáciám z krvácania.

#### Liečba

K dispozícii nie sú údaje o zvrátení farmakologického účinku prasugrelu; ak je však potrebná rýchla úprava predĺženého času krvácania, môže sa zvažovať transfúzia trombocytov a/alebo iných krvných derivátov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká, antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC22

#### Mechanizmus účinku/Farmakodynamické účinky

Prasugrel je inhibítor aktívácie a agregácie trombocytov prostredníctvom ireverzibilnej väzby jeho aktívneho metabolitu na ADP receptory triedy P2Y<sub>12</sub> na krvných doštičkách. Keďže krvné doštičky sa podieľajú na vzniku a/alebo rozvoji trombotických komplikácií aterosklerotického ochorenia, inhibícia funkcie krvných doštičiek môže viesť k zníženiu výskytu kardiovaskulárnych príhod, akými sú smrť, infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda.

Po podaní 60 mg nasycovacej dávky prasugrelu sa inhibícia agregácie trombocytov indukovaná ADP dosiahne po 15 minútach pri použití ADP v koncentrácii 5 µmol/l a po 30 minútach pri použití ADP v koncentrácii 20 µmol/l. Maximálna inhibícia ADP indukovanej agregácie trombocytov sprostredkovaná prasugrelom je 83 % pri použití ADP v koncentrácii 5 µmol/l a 79 % pri použití ADP v koncentrácii 20 µmol/l, pričom v oboch prípadoch sa u 89 % zdravých osôb a pacientov so stabilnou aterosklerózou dosiahne minimálne 50 % inhibícia agregácie trombocytov do 1 hodiny.

Pri inhibícii agregácie trombocytov sprostredkovanej prasugrelom sa preukázala nízka interindividuálna (9 %) a intraindividuálna (12 %) variabilita pri použití ADP v koncentrácii 5  $\mu\text{mol/l}$  aj v koncentrácii 20  $\mu\text{mol/l}$ . Priemerná inhibícia agregácie trombocytov v rovnovážnom stave bola 74 % pri použití ADP v koncentrácii 5  $\mu\text{mol/l}$  a 69 % pri použití ADP v koncentrácii 20  $\mu\text{mol/l}$  a dosiahla sa po 3 až 5 dňoch podávania 10 mg udržiavacej dávky prasugrelu, ktorej predchádzalo podanie 60 mg nasycovacej dávky. V období podávania udržiavacej dávky sa u viac ako 98 % osôb zistila  $\geq 20$  % inhibícia agregácie trombocytov.

Po ukončení liečby sa hodnoty stupňa agregácie trombocytov postupne vrátili na východiskové hodnoty, a to po 7 až 9 dňoch od podania jednorazovej 60 mg nasycovacej dávky prasugrelu a po 5 dňoch od ukončenia podávania udržiavacej dávky, pri ktorej sa dosiahol rovnovážny stav.

#### Údaje týkajúce sa zmeny lieku („switch“):

U 40 zdravých osôb sa po podávaní 75 mg klopidogrelu jedenkrát denne počas 10 dní prešlo na podávanie prasugrelu v dávke 10 mg jedenkrát denne, ktoré sa začalo 60 mg nasycovacou dávkou alebo bez nej. Pri podávaní prasugrelu sa pozorovala podobná alebo vyššia inhibícia agregácie trombocytov. Keď sa v rámci zmeny lieku prešlo priamo na 60 mg nasycovaciu dávku prasugrelu, vyššia inhibícia agregácie trombocytov nastala najrýchlejšie. Po podaní 900 mg nasycovacej dávky klopidogrelu (spolu s ASA) bolo 56 osôb s ACS liečených počas 14 dní buď prasugrelom v dávke 10 mg jedenkrát denne alebo klopidogrelom v dávke 150 mg jedenkrát denne a potom prešli na liečbu buď 150 mg klopidogrelu, alebo 10 mg prasugrelu, trvajúcu ďalších 14 dní. U pacientov, ktorí prešli na liečbu 10 mg prasugrelu, sa pozorovala vyššia inhibícia agregácie trombocytov v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení 150 mg klopidogrelu. V štúdií vykonanej u 276 pacientov s ACS, u ktorých sa vykonala PCI, sa po prechode z úvodnej 600 mg nasycovacej dávky klopidogrelu alebo placebo, podanej po dostavení sa do nemocnice pred koronárnou angiografiou, na 60 mg nasycovaciu dávku prasugrelu, podanú v čase perkutánnej koronárnej intervencie, dosiahla podobná zvýšená inhibícia agregácie trombocytov počas 72-hodinového trvania štúdie.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Akútny koronárny syndróm (Acute Coronary Syndrome, ACS):

Štúdia fázy 3 TRITON porovnala prasugrel s klopidogrelom, pričom obidva sa podávali súběžne s ASA a ďalšou štandardnou liečbou. TRITON bola multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia s paralelným usporiadaním skupín, ktorá zahŕňala 13608 pacientov. Pacienti mali ACS so stredným až vysokým rizikom UA, NSTEMI alebo STEMI a vykonala sa u nich PCI.

Pacienti s UA/NSTEMI boli randomizovaní do 72 hodín od vzniku príznakov a pacienti so STEMI boli randomizovaní do 12 hodín až 14 dní od vzniku príznakov, a to po znalosti koronárnej anatómie. Pacienti so STEMI, u ktorých sa naplánovala primárna PCI, mohli byť randomizovaní do 12 hodín od vzniku príznakov, a to bez znalosti koronárnej anatómie. U všetkých pacientov sa nasycovacia dávka mohla podať v ľubovoľnom čase medzi randomizáciou a 1 hodinou po tom, čo pacient opustil katetrizačné laboratórium.

Pacienti randomizovaní na podávanie prasugrelu (60 mg nasycovacia dávka, po ktorej nasledovalo podávanie 10 mg jedenkrát denne), alebo klopidogrelu (300 mg nasycovacia dávka, po ktorej nasledovalo podávanie 75 mg jedenkrát denne) boli liečení 14,5 mesiaca (medián trvania liečby) (maximálne 15 mesiacov liečby, po ktorej nasledovalo sledovanie trvajúce minimálne 6 mesiacov). Pacienti tiež užívali ASA (75 mg až 325 mg jedenkrát denne). Používanie tienopyridínu v priebehu 5 dní pred zaradením do štúdie bolo kritériom pre vylúčenie. Ďalšie liečby, napríklad heparín a inhibítory GP IIb/IIIa, boli podávané podľa uváženia lekára. Približne 40 % pacientov (v každej liečebnej skupine) sa podávali inhibítory GP IIb/IIIa ako podporná liečba pri PCI (k dispozícii nie sú informácie o type použitého inhibítora GP IIb/IIIa). Približne 98 % pacientov (v každej liečebnej skupine) sa podávali antitrombotiká (heparín, nízkomolekulový heparín, bivalirudín alebo iná látka) priamo na podpornú liečbu pri PCI.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v klinickom skúšaní bol čas do prvého výskytu smrti z kardiovaskulárnych príčin (KV), nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej cievnej

mozgovej príhody. Analýza kombinovaného cieľového ukazovateľa v celkovej populácii pacientov s ACS (súhrnne posudzované kohorty pacientov s UA/NSTEMI a pacientov so STEMI) bola podmienená preukázaním štatistickej superiority prasugrelu v porovnaní s klopidogrelom v kohorte pacientov s UA/NSTEMI ( $p < 0,05$ ).

Celková populácia pacientov s ACS:

Prasugrel preukázal vyššiu účinnosť v porovnaní s klopidogrelom v znižovaní primárnych kombinovaných cieľových udalostí, ako aj vopred špecifikovaných sekundárnych cieľových udalostí, vrátane trombózy v mieste implantácie stentu (pozri Tabuľku 3). Prínos prasugrelu bol zjavný v priebehu prvých 3 dní a pretrvával do konca štúdie. Vyššia účinnosť bola sprevádzaná zvýšením výskytu veľkého krvácania (pozri časti 4.4 a 4.8). Populáciu pacientov tvorili z 92 % osoby bielej (kaukazskej) rasy, z 26 % osoby ženského pohlavia a z 39 % osoby vo veku  $\geq 65$  rokov. Prínosy súvisiace s prasugrelom boli nezávislé od používania iných liekov na akútne a chronické kardiovaskulárne ochorenia, vrátane heparínu/nízkomolekulového heparínu, bivalirudínu, intravenózne podávaných inhibítorov GP IIb/IIIa, hypolipidemík, betablokátorov a inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Účinnosť prasugrelu bola nezávislá od dávky ASA (75 mg až 325 mg jedenkrát denne). V štúdi TRITON nebolo povolené podávanie perorálnych antikoagulancií, iných než skúšaných protidoštičkových liekov a dlhodobo užívaných NSAID. V celkovej populácii pacientov s ACS sa liečba prasugrelom v porovnaní s klopidogrelom spájala s nižším výskytom smrti z KV príčin, nefatálneho IM alebo nefatálnej cievnnej mozgovej príhody, a to bez ohľadu na východiskové charakteristiky, ako napríklad vek, pohlavie, telesná hmotnosť, geografická oblasť, používanie inhibítorov GP IIb/IIIa a typ stentu. Prínos bol hlavne dôsledkom významného zníženia výskytu nefatálneho IM (pozri Tabuľku 3). U osôb s diabetom došlo k významnému zníženiu primárnych a všetkých sekundárnych kombinovaných ukazovateľov.

Pozorovaný prínos prasugrelu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov bol menší ako prínos pozorovaný u pacientov vo veku  $< 75$  rokov. Pacienti vo veku  $\geq 75$  rokov mali zvýšené riziko krvácania, vrátane fatálneho (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8). Pacienti vo veku  $\geq 75$  rokov, u ktorých bol prínos prasugrelu zjavnejší, zahŕňali pacientov s diabetom, STEMI, vyšším rizikom trombózy v mieste implantácie stentu alebo s opakujúcimi sa príhodami.

U pacientov s anamnézou TIA alebo s anamnézou ischemickej cievnnej mozgovej príhody viac ako 3 mesiace pred liečbou prasugrelom nedošlo k zníženiu primárneho kombinovaného ukazovateľa.

**Tabuľka 3: Pacienti s cieľovými udalosťami v primárnej analýze TRITON**

Cieľové udalosti	prasugrel + ASA	klopidogrel + ASA	Pomer rizík (Hazard Ratio, HR) (95 % IS)	p-hodnota
<b>Celková populácia pacientov s ACS</b>	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
<b>Primárne kombinované cieľové udalosti</b> Smrť z kardiovaskulárnych (KV) príčin, nefatálny IM alebo nefatálna cievna mozgová príhoda	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
<b>Primárne individuálne cieľové udalosti</b>				
Smrť z KV príčin	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nefatálny IM	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Nefatálna cievna mozgová príhoda	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>Pacienti s UA/NSTEMI</b> <b>Primárne kombinované cieľové udalosti</b>	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Smrť z KV príčin, nefatálny IM alebo nefatálna cievna mozgová príhoda	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
Smrť z KV príčin	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Nefatálny IM	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Nefatálna cievna mozgová príhoda	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
<b>Pacienti so STEMI</b> <b>Primárne kombinované cieľové udalosti</b>	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Smrť z KV príčin, nefatálny IM alebo nefatálna cievna mozgová príhoda	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
Smrť z KV príčin	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Nefatálny IM	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Nefatálna cievna mozgová príhoda	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

Analýza jednotlivých sekundárnych cieľových ukazovateľov vykonaná v celkovej populácii pacientov s ACS preukázala významný prínos ( $p < 0,001$ ) prasugrelu v porovnaní s klopidogrelom. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali jednoznačnú alebo pravdepodobnú trombózu v mieste implantácie stentu na konci štúdie (0,9 % oproti 1,8 %; HR 0,498; IS: 0,364; 0,683); smrť z KV príčin, nefatálny IM alebo urgentnú revaskularizáciu cieľovej cievy v priebehu 30 dní (5,9 % oproti 7,4 %; HR 0,784; IS: 0,688; 0,894); výskyt smrti z akejkoľvek príčiny, nefatálneho IM alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody až do konca štúdie (10,2 % oproti 12,1 %; HR 0,831; IS: 0,751; 0,919); výskyt smrti z KV príčin, nefatálneho IM, nefatálnej cievnej mozgovej príhody alebo opakovanej hospitalizácie z dôvodu srdcovej ischémie až do konca štúdie (11,7 % oproti 13,8 %; HR 0,838; IS: 0,762; 0,921). Analýza smrti z akejkoľvek príčiny nepreukázala žiadny významný rozdiel medzi prasugrelom a klopidogrelom v celkovej populácii pacientov s ACS (2,76 % oproti 2,90 %), v populácii pacientov s UA/NSTEMI (2,58 % oproti 2,41 %) a v populácii pacientov so STEMI (3,28 % oproti 4,31 %).

Prasugrel sa spájal s 50 % znížením výskytu trombózy v mieste implantácie stentu v priebehu 15-mesačného obdobia sledovania. Zníženie výskytu trombózy v mieste implantácie stentu sa pri prasugrele pozorovalo tak v krátkom období po implantácii klasického kovového stentu či stentu uvoľňujúceho liečivo, ako aj po 30 dňoch od jeho implantácie.

Podľa analýzy pacientov, ktorí prežili ischemickú príhodu, sa liečba prasugrelom spájala so znížením výskytu následných primárnych cieľových príhod (7,8 % pre prasugrel oproti 11,9 % pre klopidogrel).

Hoci bol výskyt krvácania pri prasugrele zvýšený, analýza kombinovaného cieľového ukazovateľa úmrtia z akejkoľvek príčiny, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnej mozgovej príhody a veľkého krvácania podľa kritérií TIMI, ktoré nesúviselo s CABG, ukázala lepšie výsledky pri prasugrele v porovnaní s klopidogrelom (pomer rizík (hazard ratio) 0,87; 95 % IS: 0,79 až 0,95;  $p = 0,004$ ). V štúdií TRITON bol na každých 1000 pacientov liečených prasugrelom počet pacientov s infarktomyokardu nižší o 22 pacientov a počet pacientov s veľkým krvácaním podľa kritérií TIMI, ktoré nesúviselo s CABG, vyšší o 5 pacientov, v porovnaní s pacientmi liečenými klopidogrelom.

Výsledky farmakodynamickej/farmakogenomickej štúdie u 720 ázijských pacientov s ACS, ktorí podstúpili PCI, preukázali, že pri prasugrele sa v porovnaní s klopidogrelom dosahuje vyšší stupeň inhibície agregácie trombocytov a že 60 mg nasycovacia dávka/10 mg udržiavacia dávka prasugrelu je vhodnou dávkovacou schémou pre osoby ázijského pôvodu, ktoré vážia aspoň 60 kg a majú menej ako 75 rokov (pozri časť 4.2).

V 30-mesačnej štúdií (TRILOGY-ACS) u 9326 pacientov s UA/NSTEMI-ACS, ktorí boli liečení medikamentózne bez revaskularizácie (neschválená indikácia), prasugrel v porovnaní s klopidogrelom významne neznižil výskyt kombinovaného cieľového ukazovateľa úmrtia z KV príčin, IM alebo cievnej mozgovej príhody. Výskyt veľkého krvácania podľa kritérií TIMI (vrátane život ohrozujúceho, fatálneho a ICH) bol u pacientov liečených prasugrelom a pacientov liečených klopidogrelom podobný. Pacienti vo veku  $\geq 75$  rokov alebo pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 60 kg ( $N = 3022$ ) boli randomizovaní na podávanie 5 mg prasugrelu. Tak ako u pacientov vo veku  $< 75$  rokov a u pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 60$  kg, ktorí boli liečení 10 mg prasugrelu, ani medzi pacientmi liečenými 5 mg prasugrelu a pacientmi liečenými 75 mg klopidogrelu sa nezistil rozdiel vo výskyte KV cieľových ukazovateľov. Výskyt veľkého krvácania bol u pacientov liečených 5 mg prasugrelu a pacientov liečených 75 mg klopidogrelu podobný. Pri podávaní 5 mg prasugrelu sa dosiahol vyšší protidoštičkový účinok ako pri podávaní 75 mg klopidogrelu. Pri používaní prasugrelu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov a u pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 60$  kg sa má postupovať s opatrnosťou (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

V 30-dňovej štúdií (ACCOAST) u 4033 pacientov s NSTEMI a so zvýšenými hodnotami troponínu, u ktorých bolo plánované vykonanie koronárnej angiografie a následnej PCI do 2 až 48 hodín po randomizácii, sa u osôb, ktorým sa prasugrel podal v 30 mg nasycovacej dávke v priemere 4 hodiny pred koronárnou angiografiou a následne v 30 mg nasycovacej dávke v čase PCI ( $n = 2037$ ), zistilo zvýšené riziko periprocedurálneho krvácania, ktoré nesúviselo s CABG, a nepozoroval sa u nich žiadny dodatočný prínos v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podala 60 mg nasycovacia dávka v čase PCI ( $n = 1996$ ). Konkrétne, prasugrel významne neznižil výskyt kombinovaného cieľového ukazovateľa úmrtia z kardiovaskulárnych (KV) príčin, infarktu myokardu (IM), cievnej mozgovej príhody, urgentnej revaskularizácie (UR) alebo potreby záchranej („bailout“) liečby inhibítormi GP IIb/IIIa v priebehu 7 dní od randomizácie u osôb, ktorým sa prasugrel podal pred koronárnou angiografiou v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podala celá nasycovacia dávka prasugrelu v čase PCI, a výskyt hlavného cieľového ukazovateľa bezpečnosti, ktorým boli všetky prípady veľkého krvácania podľa kritérií TIMI (prípady súvisiace s CABG aj nesúvisiace s CABG) v priebehu 7 dní od randomizácie u všetkých liečených osôb, bol významne vyšší u osôb, ktorým sa prasugrel podal pred koronárnou angiografiou v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podala celá nasycovacia dávka prasugrelu v čase PCI. Pacientom s UA/NSTEMI, u ktorých sa vykoná koronárna angiografia do 48 hodín po prijatí, sa má preto nasycovacia dávka podať v čase PCI (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

#### Pediatrická populácia

Štúdia fázy III, TADO, skúmala u pacientov s kosáčikovitou anémiou, ktorí boli vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov, vplyv používania prasugrelu (n = 171) v porovnaní s placebom (n = 170) na zníženie výskytu vazookluzívnej krízy. V tejto štúdii sa nepodarilo splniť žiadny z primárnych ani sekundárnych cieľových ukazovateľov. Pri používaní prasugrelu v monoterapii v tejto populácii pacientov sa celkovo nezistili žiadne nové údaje týkajúce sa bezpečnosti.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Prasugrel je prekurzor liečiva („prodrug“) a v podmienkach *in vivo* sa rýchlo metabolizuje na aktívny metabolit a neúčinné metabolity. Expozícia aktívnemu metabolitu (AUC) vykazuje strednú až nízku interindividuálnu (27 %) a intraindividuálnu (19 %) variabilitu. Farmakokinetika prasugrelu je podobná u zdravých osôb, u pacientov so stabilnou aterosklerózou a u pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu.

### Absorpcia

Absorpcia a metabolizmus prasugrelu sú rýchle a maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) aktívneho metabolitu sa dosahuje približne po 30 minútach. Expozícia aktívnemu metabolitu (AUC) sa zvyšuje úmerne dávke v rámci terapeutického rozmedzia. V štúdii u zdravých osôb nebola hodnota AUC aktívneho metabolitu ovplyvnená vysoko kalorickým jedlom s vysokým obsahom tuku, ale  $C_{max}$  sa znížila o 49 % a čas do dosiahnutia  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) sa predĺžil z 0,5 na 1,5 hodinu. V štúdii TRITON sa prasugrel podával bez ohľadu na príjem jedla. Preto sa prasugrel môže podávať bez ohľadu na príjem jedla; podanie nasycovacej dávky prasugrelu nalačno však môže zaistiť najrýchlejší nástup účinku (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Väzba aktívneho metabolitu na ľudský sérový albumín (4 % tlmivý roztok) bola 98 %.

### Biotransformácia

Prasugrel sa po perorálnom podaní nedá zistiť v plazme. Rýchlo sa hydrolyzuje v čreve na tiolaktón, ktorý sa následne konvertuje na aktívny metabolit v jednom metabolickom kroku sprostredkovanom izoformami cytochrómu P450, hlavne CYP3A4 a CYP2B6 a v menšej miere CYP2C9 a CYP2C19. Aktívny metabolit sa ďalej metabolizuje na dve neúčinné zlúčeniny S-metyláciou alebo konjugáciou s cysteínom.

U zdravých osôb, u pacientov so stabilnou aterosklerózou a u pacientov s ACS, ktorým sa podával prasugrel, sa nezistil významný vplyv genetického polymorfizmu CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 alebo CYP2C19 na farmakokinetiku prasugrelu ani na jeho inhibíciu agregácie trombocytov.

### Eliminácia

Približne 68 % dávky prasugrelu sa vylúči močom a 27 % stolicou, a to vo forme neúčinných metabolitov. Aktívny metabolit má eliminačný polčas približne 7,4 hodiny (rozmedzie 2 až 15 hodín).

### Farmakokinetika u osobitných skupín

#### Starší pacienti:

V štúdii u zdravých osôb vo veku 20 až 80 rokov nemal vek významný vplyv na farmakokinetiku prasugrelu ani na jeho inhibíciu agregácie trombocytov. V rozsiahlom klinickom skúšaní fázy 3 bola priemerná odhadovaná expozičia (AUC) aktívnemu metabolitu o 19 % vyššia u pacientov vo veľmi vysokom veku ( $\geq 75$  rokov) v porovnaní s osobami vo veku  $< 75$  rokov. Pri používaní prasugrelu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sa má postupovať s opatrnosťou z dôvodu možného rizika krvácania v tejto populácii (pozri časti 4.2 a 4.4). V štúdii u osôb so stabilnou aterosklerózou bola priemerná hodnota AUC aktívneho metabolitu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov, ktorí užívali 5 mg prasugrelu, približne polovičná v porovnaní s hodnotou u pacientov vo veku  $< 65$  rokov, ktorí užívali 10 mg prasugrelu, a protidoštičkový účinok 5 mg dávky bol znížený, ale bol noninferiórny v porovnaní s 10 mg dávkou.

#### Porucha funkcie pečene:

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibícia agregácie trombocytov boli podobné u osôb s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami. Farmakokinetika a farmakodynamika prasugrelu sa neskúmali u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Prasugrel sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek (ESRD), nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibícia agregácie trombocytov sú podobné u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR  $30 < 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a u zdravých osôb. Inhibícia agregácie trombocytov sprostredkovaná prasugrelom bola podobná aj u pacientov v ESRD, u ktorých bola potrebná hemodialýza v porovnaní so zdravými osobami, aj keď hodnoty C<sub>max</sub> a AUC aktívneho metabolitu sa u pacientov v ESRD znížili o 51 % a 42 % v uvedenom poradí.

Telesná hmotnosť:

Priemerná expozícia (AUC) aktívneho metabolitu prasugrelu je približne o 30 až 40 % vyššia u zdravých osôb a u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg. Pri používaní prasugrelu u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg sa má postupovať s opatrnosťou z dôvodu možného rizika krvácania v tejto populácii (pozri časť 4.4). V štúdiu u osôb so stabilnou aterosklerózou bola priemerná hodnota AUC aktívneho metabolitu u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg, ktorí užívali 5 mg prasugrelu, o 38 % nižšia ako u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg, ktorí užívali 10 mg prasugrelu, a protidoštičkový účinok 5 mg dávky bol podobný účinku 10 mg dávky.

Etnický pôvod:

V klinických farmakologických štúdiách bola hodnota AUC aktívneho metabolitu, po úprave vzhľadom na telesnú hmotnosť, približne o 19 % vyššia u osôb čínskeho, japonského a kórejského pôvodu v porovnaní s osobami bielej (kaukazskej) rasy, čo súviselo hlavne s vyššou expozíciou u osôb ázijského pôvodu s telesnou hmotnosťou < 60 kg. Medzi osobami čínskeho, japonského a kórejského pôvodu nie je rozdiel v expozícii. Expozícia u osôb afrického a hispánskeho pôvodu je porovnateľná s expozíciou u osôb bielej (kaukazskej) rasy. Neodporúča sa žiadna úprava dávky na základe samotného etnického pôvodu.

Pohlavie:

U zdravých osôb a u pacientov je farmakokinetika prasugrelu u mužov a žien podobná.

Pediatrická populácia:

Farmakokinetika a farmakodynamika prasugrelu sa nehodnotili v pediatrickej populácii (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu alebo reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

V toxikologických štúdiách skúmajúcich embryofetálny vývoj u potkanov a králikov sa nepreukázali malformácie spôsobené prasugrelom. Pri veľmi vysokej dávke (> 240-násobok odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí po prepočte na mg/m<sup>2</sup>), ktorá mala vplyv na telesnú hmotnosť a/alebo príjem potravy u gravidných samíc, sa zistil mierny pokles telesnej hmotnosti mláďat (v porovnaní s kontrolnými zvieratami). V štúdiách prenatalného a postnatalného vývoja vykonaných na potkanoch nemala liečba gravidných samíc žiadny vplyv na správanie ani reprodukčný vývoj mláďat, keď sa

podávali dávky, pri ktorých sa dosiahla expozícia až 240-násobne vyššia ako je expozícia dosiahnutá pri podávaní odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí (po prepočte na mg/m<sup>2</sup>).

V 2-ročnej štúdií na potkanoch sa nepozorovali žiadne nádory súvisiace s liečivom, a to pri expozíciách prasugrelu, ktoré boli viac než 75-násobne vyššie ako sú odporúčané terapeutické expozície u ľudí (na základe plazmatickej expozície aktívnemu metabolitu a hlavných cirkulujúcich metabolitov u ľudí). U myší, ktorým sa 2 roky podávali vysoké dávky (> 75-násobok expozície u ľudí), bol zvýšený výskyt nádorov (hepatocelulárnych adenómov), ale považovalo sa to za sekundárny dôsledok indukcie enzýmov vyvolanej prasugrelom. Súvislosť medzi nádormi pečene a indukciou enzýmov vyvolanej liečivom, ktorá je špecifická pre hlodavce, je v literatúre dobre zdokumentovaná. Zvýšený výskyt nádorov pečene zistený pri podávaní prasugrelu u myší sa nepovažuje za významné riziko pre ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza  
makrogol 4000  
poloxamér 188  
kyselina fumarová – *na úpravu pH*  
sodná soľ kroskarmelózy  
oxid kremičitý, koloidný hydrofóbny  
manitol  
stearát horečnatý

#### Obal tablety:

hypromelóza  
monohydrát laktózy  
oxid titaničitý (E171)  
triacetín  
žltý oxid železitý (E172) – *iba pre 5 mg filmom obalené tablety*  
červený oxid železitý (E172) – *iba pre 10 mg filmom obalené tablety*

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

*Sigrada 5 mg filmom obalené tablety*  
18 mesiacov

*Sigrada 10 mg filmom obalené tablety*  
2 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Al/PE+DES//Al/PE): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 98 filmom obalených tabliet v škatuľke.



Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Sigrada 5 mg filmom obalené tablety: 16/0377/18-S

Sigrada 10 mg filmom obalené tablety: 16/0378/18-S

## **9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. novembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).