

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prasugrel Alembic 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Prasugrel Alembic 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg prasugreeli.  
10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg prasugreeli.

INN. *Prasugrelum*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,05 mg laktoosmonohüdraati.  
Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,47 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Prasugrel Alembic 5 mg on kapslikujuline kollane polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükis 'L651' ja teine külg on tühi. Tableti pikkus on ligikaudu 8,10 mm ja laius 5,15 mm.

Prasugrel Alembic 10 mg on kapslikujuline pruun polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükis 'L452' ja teine külg on tühi. Tableti pikkus on ligikaudu 11,10 mm ja laius 5,15 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Prasugreel koos atsetüülsalitsüülhappega on näidustatud aterotrombootiliste juhtude ärahoidmiseks ägeda koronaarsündroomiga täiskasvanud patsientidel (nt ebastabiilne stenokardia, ST-segmendi elevatsioonita kulgev müokardiinfarkt või ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt), kellele teostatakse primaarne või hiline perkutaanne koronairinterventsioon.

Lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 5.1.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Ravi prasugreeliga tuleb alustada ühekordse löökannusega 60 mg ja seejärel jätkata annusega 10 mg üks kord ööpäevas. Ebastabiilse stenokardia/ST-segmendi elevatsioonita kulgeva müokardiinfarktiga (*unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction*, UA/NSTEMI) patsientidele, kellel koronaraangiograafia viiakse läbi 48 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist, tohib löökannuse manustada

ainult perkutaanse koronaarinterventsiooni (PKI) ajal (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1). Prasugrel Alembic'ut võtavad patsiendid peavad jätkama ka atsetüülsalitsüülhappe (ASH) igapäevast võtmist (75...325 mg).

Ägeda koronaarsündroomiga (ÄKS) patsientidel, kellel viiakse läbi perkutaanne koronaarinterventsioon, tekitab igasuguse trombotsüütide agregatsioonivastase ravi, k.a Prasugrel Alembic ravi, enneaegne ärajätmine patsiendi olemasoleva haiguse tõttu suurenenud tromboosi-, müokardiinfarkti- või surmaohtu. Juhul kui Prasugrel Alembic'ut ärajätmine ei ole just kliiniliselt näidustatud, on ravi soovitatav jätkata kuni 12 kuud (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

#### *≥ 75-aastased patsiendid*

Prasugrel Alembic'ut kasutamine ≥75-aastastel patsientidel ei ole üldiselt soovitatav ning seda tohib teha ainult pärast raviarsti poolset hoolikat individuaalset kasu/riski suhte hindamist (vt lõik 4.4). Kui Prasugrel Alembic'ut määratakse sellele vanusegrupile, tuleb ravimit manustada kõigepealt ühekordse löökannusena 60 mg ja seejärel jätkata väikseima säilitusannusega 5 mg. ≥75-aastastel patsientidel esineb suurem tundlikkus verejooksudele ja prasugreeli aktiivse metaboliidi suurem ekspositsioon (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

#### *Patsiendid kehakaaluga <60 kg*

Prasugrel Alembic'ut tuleb manustada ühekordse löökannusena 60 mg ja seejärel jätkata annusega 5 mg üks kord ööpäevas. Säilitusannust 10 mg ei soovitata kasutada. See on seletatav prasugreeli aktiivse metaboliidi suurema ekspositsiooniga ja suurenenud verejooksu riskiga < 60 kg kaaluvatel patsientidel, kui neile manustada 10 mg üks kord ööpäevas, võrreldes patsientidega, kelle kehakaal on ≥ 60 kg (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada, k.a lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid (vt lõik 5.2). Neerukahjustusega patsientidega on terapeutilise kasutuse kogemused piiratud (vt lõik 4.4).

#### *Maksakahjustus*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child Pugh klass A ja B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidega on terapeutilise kasutuse kogemused piiratud (vt lõik 4.4). Raske maksakahjustusega (Child Pugh klass C) patsientidele on Prasugrel Alembic vastunäidustatud.

#### *Lapsed*

Prasugreeli ohutus ja efektiivsus ei ole alla 18-aastastel lastel tõestatud. Sirprakulise aneemiaga laste kohta on saadaval piiratud andmed (vt lõik 5.1).

#### Manustamisviis

Suukaudne. Prasugrel Alembic'ut võib võtta koos toiduga või ilma. Prasugreeli 60 mg löökannuse manustamine tühja kõhuga võib tagada toime kiirema alguse (vt lõik 5.2). Tablette ei tohi purustada ega poolitada.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne patoloogiline veritsus.

Anamneesis insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA).

Raske maksakahjustus (Child Pugh klass C).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### *Verejooksu risk*

III faasi kliinilises uuringus (TRITON) kuulusid uuringust väljajätmise võtmekriteeriumite hulka suurenenud veritsusrisk, aneemia, trombotsütopeenia; anamneesis patoloogilised intrakraniaalsed leiud. Ägeda koronaarsündroomiga perkutaanset koronaarinterventsiooni läbivatele patsientidel, keda raviti prasugreeli ja ASH-ga, esines suurenenud risk suuremateks ja väiksemateks verejooksudeks, vastavalt TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) klassifikatsiooni süsteemile. Seetõttu tuleb prasugreeli kasutamist suurenenud verejooksuriskiga patsientidel kaaluda ainult juhul, kui isheemiliste episoodide preventsiionist saadav kasu kaalub tugevalt üles tõsise verejooksu riski. Eriti tuleb antud asjaolu kaaluda järgmiste patsientide puhul:

- $\geq 75$ -aastased (vt allpool).
- patsiendid, kellel on kalduvus verejooksudele (nt hiljutise trauma tõttu, hiljuti toimunud operatsiooni tõttu, hiljutine või taastekkene seedetrakti verejooks või äge peptiline haavandtõbi).
- kehakaal  $< 60$  kg (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Nendele patsientidele ei ole 10 mg säilitusannus soovitatav. Kasutada tuleb 5 mg säilitusannust.
- samaaegne verejooksu riski suurendavate ravimite kasutamine, k.a suukaudsed antikoagulandid, klopidoogreel, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja fibrinolüütikumid.

Aktiivse veritsusega patsientidele, kelle puhul on vajalik Prasugrel Alembic'u farmakoloogiliste toimete tagasipöördumine, võib olla näidustatud trombotsüütide manustamine.

Prasugrel Alembic'u kasutamine  $\geq 75$ -aastastel patsientidel ei ole üldiselt soovitatav ning seda võib kaaluda juhul, kui raviarsti poolt hoolikalt läbi viidud kasu/riski suhte analüüs näitab, et isheemiliste episoodide preventsiionist saadav kasu kaalub tugevalt üles tõsise verejooksu riski. III faasi kliinilises uuringus olid need patsiendid võrreldes  $< 75$ -aastaste patsientidega suure verejooksu, k.a surmaga lõppevate verejooksude riskiga. Kui neile määratakse seda ravimit, tuleb kasutada väikseimat, 5 mg säilitusannust. 10 mg säilitusannust kasutada ei soovitata (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Neerukahjustusega (k.a lõppstaadiumi neerupuudulikkus) ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel on prasugreeli kasutamise kogemus piiratud. Nendel patsientidel võib verejooksu risk olla suurem. Seetõttu tuleb prasugreeli nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

Patsiente tuleb informeerida sellest, et prasugreeli ravi ajal (kombinatsioonis ASH-ga) võib verejooksu peatumine võtta kauem aega kui tavaliselt ning et nad peavad kõigist ebataavalistest veritsustest (lokalisatsioon või kestus) arstile teatama.

### *NSTEMI löökannuse ajastamisega seotud verejooksu risk*

NSTEMI patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus (ACCOAST-uuring), kus patsiendid, kes suunati 2...48 tundi pärast randomiseerimist koronaarangiograafiale, said prasugreeli löökannuse keskmiselt 4 tundi enne koronaarangiograafiat, olid suurema riskiga nii suuremate kui väiksemate protseduuriaegsete verejooksude osas võrreldes prasugreeli löökannuse manustamisega PKI ajal. Seetõttu tuleb ST-segmendi elevatsioonita kulgeva müokardiinfarktiga (UA/NSTEMI) patsientidele, kellel koronaarangiograafia viiakse läbi 48 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist, manustada löökannus PKI ajal (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1).

### *Operatsioonid*

Patsiendid peavad informeerima arste ja hambaarste enne mistahes kirurgilist protseduuri või mõne uue ravimi lisamist raviskeemi, et nad kasutavad prasugreeli. Kui patsiendile tehakse mingi plaaniline kirurgiline protseduur, kus trombotsüütide agregatsiooni vastane toime ei ole soovitatav, tuleb Prasugrel Alembic vähemalt 7 päeva enne operatsiooni ära jätta. Patsientidel, kellele tehakse aortokoronaarne šunteerimise (AKŠ) prasugreeli ärajätmisele järgneva 7 päeva jooksul, võib tõusta veritsemise sagedus (kolmekordselt) ja raskusaste (vt lõik 4.8). Prasugreeli kasusid ja riske tuleb hoolikalt kaaluda patsientidel,

kelle südame pärgarterite anatoomia ei ole kindlaks tehtud ja kellel on võimalus erakorraliseks koronaararteri šunteerimiseks.

#### *Ülitundlikkus, sh angioödeem*

Prasugreeli saavatel patsientidel on täheldatud ülitundlikusreaktsioonide, sh angioödeemi teket, sealhulgas ka patsientidel, kellel on anamneesis ülitundlikkus klopidrogreelile. Tienopüridiinidele teadaoleva ülitundlikkusega patsiente on soovitatav ülitundlikuse nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8.).

#### *Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)*

Prasugreeli kasutamisega seoses on teatatud TTP tekkest. TTP on tõsine seisund ja nõuab kohest ravi.

#### *Laktoos*

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### *Morfiin ja teised opioidid*

Prasugreeli ja morfiini koosmanustamisel on täheldatud prasugreeli efektiivsuse vähenemist (vt lõik 4.5).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Varfariin*

Prasugreeli manustamist koos teiste kumariini derivaatidega (v.a varfariin) ei ole uuritud. Võimaliku verejooksu riski tõusu tõttu tuleb varfariini (või teised kumariini derivaadid) ja prasugreeli kooskasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

#### *Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)*

Samaaegset manustamist pikaajaliselt kasutatavate MSPVA-dega ei ole uuritud. Võimaliku verejooksu riski tõusu tõttu tuleb pikaajaliselt kasutatavate MSPVA-de (k.a COX-2 inhibiitorid) ja prasugreeli kooskasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Prasugreeli võib manustada koos ravimitega, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 ensüümide vahendusel (k.a statiinid), või ravimitega, mis on tsütokroom P450 ensüümide indutseerijad või inhibiitorid. Prasugreeli võib manustada ka koos ASH, hepariini, digoksiini ja mao pH sisaldust suurendavate ravimitega, k.a prootonpumba inhibiitorid ja H<sub>2</sub>-blokaatorid. Kuigi seda spetsiifilistes koostoime uuringutes ei ole uuritud, on prasugreeli III faasi kliinilises uuringus manustatud koos madalmolekulaarse hepariini, bivalirudiini ja glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega (kasutatud glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitori tüübi kohta andmeid ei ole) ilma oluliste kliiniliste kõrvaltoimete ilmnemiseta.

#### Teiste ravimite toime prasugreelile

##### *Atsetüülsalitsüülhape*

Prasugreeli kasutatakse koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH). Kuigi farmakodünaamiline koostoime ASH-ga võib tekitada suurema veritsusohu, on efektiivsuse ja ohutuse andmed saadud patsientidelt, kes kasutavad prasugreeli koos ASH-ga.

##### *Hepariin*

Fraktsioneerimata hepariini (100 ühikut/kg) ühekordne intravenoosne boolusannus ei mõjuta märkimisväärselt prasugreeli-poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist. Samamoodi ei mõjuta ka prasugreel oluliselt hepariini toimet koagulatsiooni parameetritele. Seega võib neid ravimeid koos kasutada. Prasugreeli manustamisel koos hepariiniga võib verejooksu risk olla suurem.

##### *Statiinid*

Atorvastatiin (80 mg ööpäevas) ei mõjuta prasugreeli farmakokineetikat ega tema trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivat toimet. Seetõttu statiinid, mis on CYP3A substraatideks, eeldatavasti ei oma toimet prasugreeli farmakokineetikale ega mõjuta tema trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivat toimet.

#### *Ravimid, mis suurendavad mao pH taset*

Igapäevane manustamine koos ranitidiini (H<sub>2</sub> blokaator) või lansoprasooliga (prootonpumba inhibiitor) ei muutnud prasugreeli aktiivse metaboliidi AUC ja T<sub>max</sub> väärtust, kuid langetas C<sub>max</sub> vastavalt 14 % ja 29 % võrra. III faasi kliinilises uuringus manustati prasugreeli ilma prootonpumba inhibiitori või H<sub>2</sub> blokaatori samaaegse manustamiseta. Prasugreeli 60 mg lõökannuse manustamisel ilma prootonpumba inhibiitorite samaaegse manustamiseta võib esineda toime kiirem algus.

#### *CYP3A inhibiitorid*

Ketokonasool (400 mg ööpäevas), mis on selektiivne ja tugevatoimeline CYP3A4 ja CYP3A5 inhibiitor, ei mõjuta prasugreeli vahendatud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist ega prasugreeli aktiivse metaboliidi AUC ja T<sub>max</sub> väärtust, kuid langetas C<sub>max</sub> 34...46 % võrra. Seega CYP3A inhibiitorid, nagu asoolsed seenevastased ained, HIV proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin, verapamiil, diltiaseem, indinaviir, tsiprofloksatsiin ja greibimahl, ei oma eeldatavasti aktiivse metaboliidi farmakokineetikale olulist toimet.

#### *Tsütokroom P450 indutseerijad*

Rifampitsiin (600 mg ööpäevas), mis on tugev CYP3A ja CYP2B6 indutseerija ning CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2C8 indutseerija, ei muutnud oluliselt prasugreeli farmakokineetikat. Seetõttu võib eeldada, et tuntud CYP3A indutseerijad, nagu rifampitsiin, karbamasepiin ja teised tsütokroom P450 ensüümsüsteemi indutseerijad ei oma aktiivse metaboliidi farmakokineetikale olulist toimet.

#### *Morfiin ja teised opioidid*

Morfiiniga ravitud ägeda koronaarsündroomiga patsientidel on täheldatud suukaudsete P2Y<sub>12</sub> inhibiitorite (sealhulgas prasugreel ja selle aktiivne metaboliit) ekspositsiooni vähenemist ja hilisemat saabumist. See koostoime võib olla seotud seedetrakti peristaltika vähenemisega ja kehtib ka teiste opioidide puhul. Koostoime kliiniline tähtsus on teadmata, kuid andmed näitavad, et prasugreeli ja morfiini koosmanustamisel võib väheneda prasugreeli efektiivsus. Ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kellel ei saa vältida morfiini kasutamist ja kiire P2Y<sub>12</sub> inhibeerimine on ülioluline, võib kaaluda parenteraalse P2Y<sub>12</sub> inhibiitori kasutamist.

#### Prasugreeli toime teistele ravimitele

##### *Digoksiin*

Prasugreelil puudub kliiniliselt oluline toime digoksiini farmakokineetikale.

##### *CYP2C9 kaudu metaboliseeruvad ravimid*

Prasugreel ei inhibeeri CYP2C9, nagu ta ei mõjuta ka S-varfariini farmakokineetikat. Verejooksu suurenenud riski tõttu tuleb varfariini ja prasugreeli samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

##### *CYP2B6 kaudu metaboliseeruvad ravimid*

Prasugreel on nõrk CYP2B6 inhibiitor. Tervetel isikutel langetas prasugreel bupropiooni CYP2B6-vahendatud metaboliidi hüdroksübupropiooni sisaldust 23 % võrra. Sellel toimel on tõenäoliselt kliiniline tähtsus ainult siis, kui prasugreeli manustatakse koos ravimitega, millel CYP2B6 on ainus metaboolne rada ning millel on kitsas terapeutiline laius (nt tsüklofosfamiid, efavirens).

## **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

Kliinilisi uuringuid rasedate või rinnaga toitvate naistega ei ole läbi viidud.

### Rasedus

Loomkatsed ei näita otseselt kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Kuna loomkatsete tulemuste järgi ei saa alati otsustada vastava reaktsiooni üle inimesel, tohib Prasugrel Alembic<sup>®</sup>ut raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravist saadav kasu emale kaalub üles kaasuda võivad riskid lootele.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas prasugreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et prasugreel eritub piima. Prasugreeli ei soovitata rinnaga toitmise ajal kasutada.

#### Fertiilsus

Prasugreel manustatuna suukaudsete tilkadena (lähtudes mg/m<sup>2</sup>) annuses, mis ületab 240-kordselt inimese soovitatava ööpäevase säilitusannuse, ei avalda isaste ja emaste rottide fertiilsusele toimet.

### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Prasugreel eeldatavasti ei mõjuta või mõjub ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

### 4.8 Kõrvaltoimed

#### ***Ohutusprofüüli kokkuvõte***

Ägeda koronaartõvega patsientidel, kellele tehti perkutaanne koronaarinterventsioon, hinnati ohutust ühes klopidoogreeliga kontrollitud kliinilises uuringus (TRITON), mille käigus said 6741 patsienti mediaanselt 14,5 kuu jooksul (5802 patsienti said ravi üle 6 kuu, 4136 patsienti said ravi üle 1 aasta) prasugreeli (löökanus 60 mg ja säilitusannus 10 mg üks kord ööpäevas). Uuritav ravim oli kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise põhjuseks 7,2 % prasugreeli grupis ja 6,3 % klopidoogreeli grupis. Nendest oli mõlemas grupis kõige sagedamini esinevaks kõrvaltoimeks verejooks, mis põhjustas uuritava ravimi kasutamise katkestamise (2,5 % prasugreeli ja 1,4 % klopidoogreeli rühmas).

#### Verejooks

##### *Mitte-koronaararteri šunteerimisega seotud verejooksud*

TRITON-uuringus esinenud mitte-koronaararteri šunteerimisega seotud verejooksud on esitatud tabelis 1. Mitte-koronaararteri šunteerimisega seotud TIMI suurte verejooksude, k.a eluohtlikud ja surmaga lõppenud verejooksud, aga ka TIMI väiksemate verejooksude esinemissagedused olid prasugreeliga ravitud patsientidel võrreldes klopidoogreeliga ravitutega statistiliselt oluliselt kõrgemad nii UA/NSTEMI kui kõikide ägedate koronaarsündroomiga patsientide populatsioonis. STEMI populatsioonis märkimisväärseid erinevusi ei olnud. Kõige sagedasem spontaanse verejooksu koht oli seedetrakt (1,7 % prasugreeli grupis ja 1,3 % klopidoogreeli grupis); kõige sagedasem provotseeritud verejooksu koht oli arteri punktsiooni koht (1,3 % prasugreeli grupis ja 1,2 % klopidoogreeli grupis).

**Tabel 1: Mitte-AKŠ-iga seotud verejooksude juhud<sup>a</sup> (patsientide %)**

Sündmus	Kõik AKŠ		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugreel <sup>b</sup> +ASH (N = 6741)	Klopidoogreel <sup>b</sup> +ASH (N = 6716)	Prasugreel <sup>b</sup> +ASH (N = 5001)	Klopidoogreel <sup>b</sup> +ASH (N = 4980)	Prasugreel <sup>b</sup> +ASH (N = 1740)	Klopidoogreel <sup>b</sup> +ASH (N = 1736)
TIMI suured verejooksud <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Eluohtlikud <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Surmaga lõppevad	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Sümptomaatiline IKH <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Nõuab inotroope	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2

Nõuab kirurgilist sekkumist	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Nõuab vereülekannet ( $\geq 4$ ühikut)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI väiksed verejooksud <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a tsentraalselt määratletud juhtumid, defineerituna Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) uuringu grupi kriteeriumite järgi.*

*b teised vajadusel kasutatud standardsed ravid*

*c mistahes intrakraniaalne verejooks või mistahes kliiniliselt ilmne verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse langusega  $\geq 5$  g/dl.*

*d eluohtlik verejooks TIMI suurte verejooksude alagrupist ning sisaldab allpool viidatud verejooksu tüüpe. Patsiente võib grupeerida rohkem kui ühte gruppi.*

*e ICH=intrakraniaalne hemorraagia.*

*f kliiniliselt silmnähtav verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse langusega  $\geq 3$  g/dl, kuid  $< 5$  g/dl.*

*$\geq 75$ -aastased patsiendid*

AKŠ-iga mitte seotud TIMI suurte või väikeste verejooksude esinemissagedused:

Vanus	Prasugreel 10 mg	Klopidogreel 75 mg
$\geq 75$ -aastased (N=1785)*	9,0% (1,0% fataalsed)	6,9% (0,1% fataalsed)
$< 75$ -aastased (N=11672)*	3,8% (0,2% fataalsed)	2,9% (0,1% fataalsed)
$< 75$ -aastased (N=7180)**	2,0% (0,1% fataalsed) <sup>a</sup>	1,3% (0,1% fataalsed)
	Prasugreel 5 mg	Klopidogreel 75 mg
$\geq 75$ -aastased (N=2060)**	2,6% (0,3% fataalsed)	3,0% (0,5% fataalsed)

*\*TRITON-uuring PKI-d läbivate ÄKS patsientidega*

*\*\*TRILOGY-ÄKS-uuring PKI-d mitte läbivate patsientidega (vt lõik 5.1):*

*<sup>a</sup> 10 mg prasugreeli; 5 mg prasugreeli, kui  $< 60$  kg*

*$< 60$  kg kehakaaluga patsiendid*

AKŠ-iga mitte seotud TIMI suurte või väikeste verejooksude esinemissagedused:

Kehakaal	Prasugreel 10 mg	Klopidogreel 75 mg
$< 60$ kg (N=664)*	10,1% (0% fataalsed)	6,5% (0,3% fataalsed)
$\geq 60$ kg (N=12672)*	4,2% (0,3% fataalsed)	3,3% (0,1% fataalsed)
$\geq 60$ kg (N=7845)**	2,2% (0,2% fataalsed) <sup>a</sup>	1,6% (0,2% fataalsed)
	Prasugreel 5 mg	Klopidogreel 75 mg
$< 60$ kg (N=1391)**	1,4% (0,1% fataalsed)	2,2% (0,3% fataalsed)

*\*TRITON-uuring PKI-d läbivate ÄKS patsientidega*

*\*\*TRILOGY-ÄKS-uuring PKI-d mitte läbivate patsientidega (vt lõik 5.1):*

*<sup>a</sup> 10 mg prasugreeli; 5 mg prasugreeli, kui  $\geq 75$ -aastased*

*Patsiendid kehakaaluga  $\geq 60$  kg ja vanuses  $< 75$  aastat*

Patsientidel kehakaaluga  $\geq 60$  kg ja vanuses  $< 75$  aastat olid mitte-AKŠ-iga seotud TIMI suured või väikesed verejooksud esinemusega 3,6 % prasugreeli ja 2,8 % klopidogreeli rühmas; surmaga lõppevate verejooksude esinemus oli prasugreeli grupis 0,2 % ja klopidogreeli grupis 0,1 %.

*Koronaararteri šunteerimisega (AKŠ) seotud verejooksud*

III faasi kliinilises uuringus tegid 437 patsienti uuringu jooksul läbi AKŠ-i. Nendest patsientidest oli AKŠ-iga seotud TIMI suurte või väikeste verejooksude esinemissagedus prasugreeli grupis 14,1 % ja klopidogreeli grupis 4,5 %. Suurim verejooksu juhtumite esinemise risk prasugreeliga ravitud patsientide grupis püsis kuni 7 päeva pärast uuringuravimi viimase annuse võtmist. Patsiendid, kes said oma tienopüridiini annuse 3 päeva jooksul enne AKŠ-i, oli TIMI suurte või väikeste verejooksude

esinemissagedus prasugreeli grupis 26,7 % (12-l patsiendil 45-st) võrreldes 5,0 % (3-l patsiendil 60-st) klopidooreli grupis. Patsientide seas, kes said oma tienopüridiini viimase annuse 4...7 päeva enne AKŠ-i oli esinemissagedus prasugreeli grupis langenud 11,3 %-le (9-l patsiendil 80-st) ja klopidooreli grupis 3,4 %-le (3-l patsiendil 89-st). Üle 7 päeva pärast ravimi võtmise katkestamist täheldati, et AKŠ-iga seotud verejooksude esinemissagedused olid mõlemas ravigrupis sarnased (vt lõik 4.4).

#### *NSTEMI löökannuse ajastamisega seotud verejooksu risk*

NSTEMI patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus (ACCOAST-uuring), kus patsiendid, kes suunati 2...48 tundi pärast randomiseerimist koronaarangiograafiale, said prasugreeli löökannuse 30 mg keskmiselt 4 tundi enne koronaarangiograafiat, millele järgnes 30 mg-ne löökannus PKI ajal, olid suurema verejooksude tekke riskiga mitte-AKŠ-iga seotud protseduuriaegsetele verejooksudele ning puudusid täiendavad eelised võrreldes nende patsientidega, kes said PKI ajal 60 mg-se löökannuse (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Mitte-AKŠ-iga seotud TIMI verejooksude esinemus oli patsientidel 7 päeva jooksul järgmine:

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Prasugreel enne koronaarset angiograafiat<sup>a</sup> (N=2037) %</b>	<b>Prasugreel PKI ajal<sup>a</sup> (N=1996) %</b>
TIMI suured verejooksud <sup>b</sup>	1,3	0,5
Eluohtlikud <sup>c</sup>	0,8	0,2
Surmaga lõppevad	0,1	0,0
Sümptomaatiline IKH <sup>d</sup>	0,0	0,0
Nõuab inotroope	0,3	0,2
Nõuab kirurgilist sekkumist	0,4	0,1
Nõuab vereülekannet (≥4 ühikut)	0,3	0,1
TIMI väikesed verejooksud <sup>e</sup>	1,7	0,6

<sup>a</sup> teised vajadusel kasutatud standardsed ravid. Kliinilise uuringu protokoll nägi ette kõikidele patsientidele manustada aspiriini ja ööpäevane säilitusannus prasugreeli.

<sup>b</sup> mistahes intrakraniaalne verejooks või mistahes kliiniliselt ilmne verejooks, mis on seotud hemoglobiinisisalduse langusega ≥5 g/dl.

<sup>c</sup> eluohtlik verejooks TIMI suurte verejooksude alagrupist ning sisaldab allpool viidatud verejooksu tüüpe. Patsiente võib rühmitada rohkem kui ühte rühma.

<sup>d</sup> IKH= intrakraniaalne hemorraagia.

<sup>e</sup> kliiniliselt ilmne verejooks, mis on seotud hemoglobiinisisalduse langusega ≥3 g/dl, kuid <5 g/dl.

#### **Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte**

Tabelis 2 on kokku võetud TRITON-uuringus esinenud hemorraagilised ja mitte-hemorraagilised kõrvaltoimed või need, mis saadi spontaanest teadetest, mis on klassifitseeritud esinemissageduse ja organsüsteemi klasside järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt:

Väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 2: Hemorraagilised ja mitte-hemorraagilised kõrvaltoimed**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Teadmata</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Aneemia		Trombotsütopeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP) –vt lõik 4.4



<i>Immuunsüsteemi häired</i>		Ülitundlikkus, sh angioödeem		
<i>Silma kahjustused</i>		Silma hemorraagia		
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Hematoom			
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Epistaksis	Hemoptüüs		
<i>Seedetrakti häired</i>	Seedetrakti verejooks	Retroperitoneaalne verejooks Rektaalne verejooks Pärasoole verejooks Igemete veritsus		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Nahalööve Ekhümoos			
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Hematuuria			
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Hematoom veresoone punktsioonikohas Punktsioonikoha verejooks			
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	Kontusioon	Protseduurijärgne hemorraagia	Subkutaanne hematoom	

Patsientidel anamneesis TIA-ga või insuldiga või ilma selleta, oli III faasi kliinilises uuringus insultide esinemissagedus järgmine (vt lõik 4.4):

Anamneesis TIA või insult	Prasugreel	Klopidogreel
Jah (N=518)	6,5% (2,3% IKH*)	1,2% (0% IKH*)
Ei (N=13090)	0,9% (0,2% IKH*)	1,0% (0,3% IKH*)

\* IKH=intrakraniaalne hemorraagia.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Prasugreeli üleannus võib pikendada veritsusaega ja tekitada sellele järgnevalt vastavaid verejooksuga kulgevaid komplikatsioone. Prasugreeli farmakoloogilise toime antagonismi kohta andmeid ei ole, kuid kui vajatakse kiiresti pikenenud veritsusaja korrigeerimist, võib kaaluda trombotsüütide massi ja/või teiste verepreparaatide manustamist.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin.  
ATC-kood: B01AC22

### Toimemehhanism/farmakodünaamilised toimed

Prasugreel on trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni inhibiitor läbi tema aktiivse metaboliidi pöördumatu seondumise trombotsüütide adenosiidifosfaadi (ADP) retseptorite P2Y<sub>12</sub> klassiga. Kuna trombotsüüdid osalevad aterosklerootilise haiguse korral trombootiliste komplikatsioonide vallandumises ja/või arengus, võib trombotsüütide funktsiooni inhibeerimine põhjustada kardiovaskulaarsete juhtumite nagu surmad, müokardiinfarkt või insult, arvu languse.

Pärast prasugreeli 60 mg löökannuse manustamist tekib ADP poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine 15 minuti jooksul 5 µM ADP ja 30 minuti jooksul 20 µM ADP. Maksimaalne prasugreeli poolt tekitatud ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine oli 5 µM ADP-ga 83 % ja 20 µM ADP-ga 79 %, mõlemal juhul saavutati 89 %-l tervetest isikutest ja stabiilse ateroskleroosiga patsientidest 1 tunniga vähemalt 50 %-ne trombotsüütide agregatsiooni pärssimine. Prasugreeli poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisel on madal inter- ja individuaalne varieeruvus (vastavalt 9 % ja 12 %) nii 5 µM kui 20 µM ADP-ga. Trombotsüütide agregatsiooni keskmine tasakaalu inhibeerimine oli 5 µM ADP puhul 74 % ja 20 µM ADP puhul 69 %, ning see saavutati prasugreeli 10 mg säilitusannuse 3...5-päevase manustamise järel, millele eelnes 60 mg löökannuse manustamine. Enam kui 98 % isikutest oli säilitusannuse ajal trombotsüütide agregatsiooni pärssimine ≥ 20 %.

Trombotsüütide agregatsioon taastub ravi järgselt järk-järgult algväärtusele 7...9 päeva jooksul pärast prasugreeli 60 mg löökannuse manustamist ja 5 päevaga pärast tasakaalukontsentratsioonil oleva säilitusannuse ärajätmist.

Üleviimine: Pärast 10-päevast klopidogreeli manustamist annuses 75 mg üks kord ööpäevas, viidi 40 tervet vabatahtlikku üle 10 mg prasugreelile üks kord ööpäevas ilma või koos 60 mg löökannusega. Prasugreeli korral täheldati sarnast või suuremat trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist. Üle viimine kohe prasugreeli 60 mg löökannusele tagab kiirema toime trombotsüütide ulatuslikumaks inhibeerimiseks. Klopidogreeli 900 mg löökannuse manustamise järgselt (koos ASH-ga), raviti 56 ägeda koronaarsündroomiga isikut 14 päeva jooksul kas 10 mg prasugreeliga (üks kord ööpäevas) või 150 mg klopidogreeliga (üks kord ööpäevas) ning seejärel vahetati järgnevas 14 päevaks kas 150 mg klopidogreelile või 10 mg prasugreelile. Trombotsüütide agregatsiooni suuremat inhibeerimist täheldati patsientidel, kes viidi 10 mg prasugreelile võrreldes nendega, kes viidi 150 mg klopidogreelile. Uuringus 276 ägeda koronaarsündroomiga patsiendiga, kellele teostati perkutaanne koronaarne interventsioon, asendati patsientidel klopidogreeli 600 mg löökannus või platseebo, mida manustati hospitaliseerimisest alates, angiograafiaeelselt prasugreeli 60 mg löökannusega, mida manustati perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduuri ajal, mis põhjustas sarnase trombotsüütide agregatsiooni suurenenud inhibeerimise 72 tunnise kestusega uuringus.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### Äge koronaarsündroom (ÄKS)

III faasi TRITON uuringus võrreldi prasugreeli klopidogreeliga, mõlemaid manustati koos ASH ja teiste standard-raviviisidega. TRITON-uuring, mis hõlmas 13608 patsienti, oli multikeskuseline rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime paralleelgrupiga uuring. Patsientidel oli äge koronaarsündroom - mõõduka kuni kõrge riskiga UA, NSTEMI või STEMI ning neile tehti perkutaanne koronaarinterventsiooni protseduur.

Vastavalt koronarograafia tulemustele randomiseeriti UA/NSTEMI patsiendid 72 tunni jooksul pärast sümptomite ilmnemist või STEMI patsiendid 12 tunni kuni 14 päeva jooksul pärast sümptomite ilmnemist. STEMI-ga patsiente, kellele planeeritakse esmane perkutaanne koronaarinterventsioon võib randomiseerida 12 tunni jooksul pärast sümptomite ilmnemist ka ilma eelneva koronarograafiata.

Kõikidele patsientidele võib löökannuse manustada mistahes ajahetkel vahemikus randomiseerimisest kuni 1 tunnini pärast patsiendi lahkumist kateteriseerimisruumist.

Patsiente, kes randomiseeriti prasugreelile (60 mg löökannus, millele järgnevalt võeti edasi 10 mg üks kord ööpäevas) või klopidoogreelile (300 mg löökannus, millele järgnevalt võeti edasi 75 mg üks kord ööpäevas) raviti mediaanselt 14,5 kuud (maksimaalselt 15 kuud ja minimaalselt 6 kuud). Patsiendid said ka ASH-d (75 mg...325 mg üks kord ööpäevas). Mistahes tienopüridiini kasutamine 5 päeva jooksul enne grupeerimist oli uuringust väljajätmise kriteeriumiks. Teisi ravimeid, nt hepariini ja glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid manustati raviarsti äranägemisel. Ligikaudu 40 % patsientidest (igas ravigrupis) sai perkutaanse koronaarinterventsiooni läbiviimise toetamiseks glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid (kasutatud glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite tüübi kohta andmeid ei ole). Ligikaudu 98 % patsientidest (igas ravigrupis) sai otse perkutaanse koronaarinterventsiooni läbiviimise ajal selle toetamiseks antitrombiine (hepariin, madalmolekulaarne hepariin, bivalirudiin või muud ained).

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg esimese kardiovaskulaarse (KV) surma, mitte-fataalse müokardiinfarkti või mitte-fataalse insuldi tekkeni. Liit-tulemusnäitajate analüüsis kõikides ägedate koronaarsündroomidega patsientide populatsioonis (kombineeritud UA/NSTEMI ja STEMI kohort) oli kontingent, kes näitas UA/NSTEMI kohordis ( $p < 0,05$ ) prasugreeli paremust võrdluses prasugreel vs. klopidoogreel.

#### Kõikide ägedate koronaarsündroomidega patsientide populatsioon

Prasugreel näitas klopidoogreeliga võrreldes enamväljendunud toimet esmaste liit-tulemusnäitajate languse suhtes, aga samuti ka eelmääratletud sekundaarsete tulemusnäitajate suhtes, k.a stendi tromboos (vt tabel 3). Prasugreeli soodne toime ilmnes esimese 3 päevaga ja kestis kuni uuringu lõpuni. Soodsa toimega kaasnes suuremate verejooksude tõus (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsientide populatsioonist 92 % moodustasid isikud euroopiidsest rassist, 26 % olid naissoost ja 39 %  $\geq 65$ -aastased. Prasugreeliga seotud soodne toime esines sõltumata teistest lühiaegselt või pikaajaliselt kasutatavatest kardiovaskulaarsetest ravidest, k.a hepariin/madalmolekulaarne hepariin, bivalirudiin, intravenoossed glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid, lipiidide sisaldust langetavad ravimid, beeta-adrenoblokaatorid ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid. Prasugreeli efektiivsus ei sõltunud ASH annusest (75 mg...325 mg üks kord ööpäevas). Suukaudsete antikoagulantide, uuringusse mittekuuluvate antitrombootiliste ravimite ja MSPVA-de pikaajaline kasutamine ei olnud TRITON-uuringus lubatud. Kõikide ägedate koronaarsündroomiga patsientide populatsioonis seostati prasugreeli võrreldes klopidoogreeliga kardiovaskulaarsete surmade, mitte-fataalse müokardiinfarkti või mitte-fataalse insuldi madalama esinemissagedusega, mis ei sõltunud sellistest põhiparameetritest, nagu vanus, sugu, kehakaal, geograafiline asukoht, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite kasutamine ja stendi tüüp. Soodne toime väljendus eeskätt mitte-fataalsete müokardiinfarktide esinemise märkimisväärses languses (vt tabel 3). Diabeediga isikutel oli primaarsetes ja kõikides sekundaarsetes liit-tulemusnäitajates märkimisväärne langus.

$\geq 75$ -aastastel patsientidel täheldatud prasugreeli raviedukus oli väiksem kui  $< 75$ -aastastel täheldatu. Patsientidel vanuses  $\geq 75$ -aastat esines suurem veritsuse, sh ka surmaga lõppenud verituse risk (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).  $\geq 75$ -aastaste patsientide seas, kellel prasugreeli toime oli kõige nähtavam, olid diabeetikud, STEMI patsiendid, patsiendid kõrgema stendi tromboosi riskiga või korduvate kardiovaskulaarsete sündmustega.

3 kuu jooksul enne prasugreeli ravi anamneesis TIA-ga või isheemilise insuldiga patsientidel ei olnud esmastes liit-tulemusnäitajates langust.

**Tabel 3: TRITON uuringu patsientide esmase analüüsi tulemusnäitajad**

Tulemusnäitajad	Prasugreel + ASH	Klopidogreel +ASH	Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)	p-väärtus
<b>Kõik ägedad koronaarsündroomid (ÄKS)</b>	<b>(N = 6813)</b> %	<b>(N = 6795)</b> %	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
<b>Esmased liit-tulemusnäitajad</b> KV surm, mitte-fataalne MI või mitte-fataalne insult	9,4	11,5		
<b>Esmased individuaalsed tulemusnäitajad</b>				
KV surm	2,0	2,2	0,886(0,701; 1,118)	0,307
Mitte-fataalne MI	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Mitte-fataalne insult	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>UA/NSTEMI esmased liit-tulemusnäitajad</b>	<b>(N = 5044)</b> %	<b>(N = 5030)</b> %		
KV surm, mitte-fataalne MI või mitte-fataalne insult	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
KV surm	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
mitte-fataalne MI	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
mitte-fataalne insult	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
<b>STEMI esmased liit-tulemusnäitajad</b>	<b>(N = 1769)</b> %	<b>(N = 1765)</b> %		
KV surm, mitte-fataalne MI või mitte-fataalne insult	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
KV surm	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
mitte-fataalne MI	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
mitte-fataalne insult	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

Kõigis ägeda koronaarsündroomiga patsientide populatsioonides näitas iga sekundaarse tulemusnäitaja analüüs prasugreeli märkimisväärset paremust võrreldes klopidogreeliga ( $p < 0,001$ ). Siia kuulusid kindlad või tõenäolised stendi tromboosid uuringu lõpus (0,9 % vs. 1,8 %; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); KV surmad, mitte-fataalsed müokardiinfarktid või kiire sihtveresoonte revaskularisatsiooni vajadus 30 päeva jooksul (5,9 % vs. 7,4 %; HR 0,784; CI 0,688; 0,894); mistahes põhjustel surmad, mitte-fataalsed müokardiinfarktid või mitte-fataalsed insuldid uuringu lõpus (10,2 % vs. 12,1 %; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); KV surmad, mitte-fataalsed müokardiinfarktid, mitte-fataalsed insuldid või rehospitaliseerimine kardialise isheemia tõttu uuringu lõpus (11,7 % vs. 13,8 %; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Kõikide surma põhjustajate analüüsimisel ei esinenud prasugreeli ja klopidogreeli vahel märkimisväärset erinevust kogu ÄKS populatsioonis (2,76 % vs. 2,90 %), UA/STEMI populatsioonis (2,58 % vs. 2,41 %) ja STEMI populatsioonis (3,28 % vs. 4,31 %).

Prasugreeli seostati 50 % stendi tromboosi esinemise langusega jälgimisperioodi 15 kuu jooksul. Stendi tromboosi esinemise langust prasugreeli ravi foonil täheldati nii varases perioodis kui ka 30 päeva järgselt nii tavalise metallstendi kui ravimit eraldava stendi puhul.

Isheemilise episoodi üle elanud patsientide analüüsis seostati prasugreeli episoodile järgnevate primaarsete tulemusnäitajate esinemise vähenemisega (7,8 % prasugreeli rühmas vs. 11,9 % klopidogreeli rühmas).

Kuigi prasugreeli korral täheldati verejooksu suurenemist, näitas mistahes põhjustel surmade, mitte-fataalse müokardiinfarkti, mitte-fataalse insuldi ja AKŠ-iga mitte seotud TIMI suurte hemorraagiade liit-tulemusnäitajate analüüs võrreldes klopidogreeliga prasugreeli suhtes paremat tulemust (riskitiheduste

suhe 0,87; 95 % CI, 0,79...0,95; p=0,004). Klopidooreeliga ravitud patsientidega võrreldes oli TRITON-uuringus iga 1000 prasugreeliga ravitud patsiendi kohta vähem kui 22 patsienti, kellel oli müokardiinfarkt ja enam kui 5 patsienti, kellel esines AKS-iga mitte seotud TIMI suuri hemorraagiaid.

Farmakodünaamilise/farmakogenoomilise uuringu tulemused, kus osalesid 720 perkutaanse koronaarinterventsiooni (PKI) läbi teinud ägeda koronaarsündroomiga (ÄKS) Aasia patsienti, näitasid, et võrreldes klopidooreeliga saavutatakse prasugreeliga trombotsüütide pärssimise kõrgemad tulemused ning prasugreeli löökannus 60 mg/10 mg säilitusannus on vähemalt 60 kg kaaluvatele ja alla 75-aastastele asiaatidele sobiv annustamisrežiim (vt lõik 4.2).

30 kuud kestnud uuringus (TRILOGY-ACS) 9326 UA/NSTEMI ÄKS patsiendiga, keda kliinilises käsitluses ei revaskulariseeritud (kinnitamata näidustus), ei vähendanud prasugreel liitulemusnäitajate analüüsis oluliselt kardiovaskulaarsete surmade, müokardi infarkti või insuldi esinemissagedust võrreldes klopidooreeliga. TIMI suured verejooksud (sh eluohtlikud, fataalsed ja IKH) olid prasugreeli ja klopidooreeliga ravitudel sarnased.  $\geq 75$ -aastased või kehakaaluga alla 60 kg patsiendid (N=3022) randomiseeriti saama 5 mg prasugreeli. Nii nagu  $< 75$ -aastastel kui  $\geq 60$  kg kehakaaluga patsientidel, keda raviti 10 mg prasugreeliga, ei olnud kardiovaskulaarses tulemusnäitajas 5 mg prasugreeli ja 75 mg klopidooreeli vahel erinevusi. Suurte verejooksude esinemissagedus oli 5 mg prasugreeli ja 75 mg klopidooreeli saanud patsientidel sarnane. 5 mg prasugreelil oli suurem trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime kui 75 mg klopidooreelil. Prasugreeli tuleb kasutada ettevaatusega  $\geq 75$ -aastastel ning kehakaaluga  $< 60$  kg patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

30-päevases uuringus (ACCOAST) 4033-st patsiendist, kellel esines tõusnud troponiinitasemega NSTEMI ning kellele oli plaanitud koronaarangiograafia ja sellele järgnevalt PKI 2...48 tundi pärast randomiseerimist, täheldati mitte-AKS periprotseduurilise verejooksu riski tõusu ja täiendava kasu puudumist nendel patsientidel, kes said 30 mg prasugreeli löökannuse keskmiselt 4 tundi enne koronaarangiograafiat ja sellele järgnevalt 30 mg löökannuse PKI ajal (n=2037), võrreldes patsientidega, kes said 60 mg löökannuse PKI ajal (n=1996). Patsientidel, kes said kogu löökannuse PKI ajal, ei vähendanud prasugreel olulisel määral liit-tulemusnäitajate, nagu KV surma, müokardiinfarkti, kiiret revaskularisatsiooni ega glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitori vabanemise esinemissagedust 7-päevase perioodi jooksul randomiseerimisest, võrreldes patsientidega, kes said prasugreeli enne koronaarangiograafiat. Olulise ohutusnäitaja määr kõigi TIMI suurte verejooksude osas (AKS ja mitte-AKS juhud) 7-päevase perioodi jooksul randomiseerimisest oli olulisel määral kõrgem isikutel, kes said prasugreeli enne koronaarangiograafiat võrreldes patsientidega, kes said prasugreeli kogu löökannuse PKI ajal. Seetõttu UA/NSTEMI patsientidel, kellel koronaarangiograafia tehakse 48 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist, tuleb manustada löökannus PKI ajal (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

### Lapsed

TADO uuringus, kus võrreldi platseebo kasutamist (n=170) prasugreeliga (n=171), vaadeldi vasooklusiivse kriisi vähenemist 2 kuni alla 18-aastastel sirprakulise aneemiaga lastel III faasi uuringus. Uuring ei vastanud ühelegi esmase või teisese tulemusnäitaja nõudele. Kokkuvõttes ei tuvastatud mingeid uusi ohutusalseid leide prasugreeli monoterapias selles patsientide rühmas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Prasugreel on eelravim ja metaboliseerub *in vivo* kiiresti aktiivseks metaboliidiks ja inaktiivseteks metaboliitideks. Aktiivse metaboliidi ekspositsioonil (AUC) on mõõdukas kuni madal inter- (27 %) ja individuaalne (19 %) varieeruvus. Prasugreeli farmakokineetika on tervetel isikutel, stabiilse ateroskleroosiga patsientidel ja perkutaanse koronaarinterventsiooni patsientidel sarnane.

### Imendumine

Prasugreeli imendumine ja metabolism on kiired, aktiivse metaboliidi maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) plasmas tekib ligikaudu 30 minutiga. Aktiivse metaboliidi ekspositsioon (AUC) suureneb

proportsionaalselt terapeutilise annuse ulatuses. Uuringus tervete vabatahtlikega ei mõjutanud aktiivse metaboliidi AUC-d ei kõrge ravsisalduse ega kõrge kalorsusega toit, kuid  $C_{max}$  vähenes 49 % võrra ja aeg  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) saabumiseni pikenes 0,5 tunnilt 1,5 tunnini. TRITON-uuringus manustati prasugreeli toidust sõltumata. Seetõttu võib prasugreeli manustada koos toiduga või ilma, kuid prasugreeli löökannuse manustamisel tühja kõhuga võib olla toime algus kiirem (vt lõik 4.2).

#### Jaotumine

Aktiivse metaboliidi seondumine inimese seerumi albumiinidega (4 % puhverlahus) oli 98 %.

#### Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist ei ole prasugreel plasmas määratav. See hüdrolüüs subsoolestikus kiiresti tiolaktooniks, mis seejärel konverteeritakse tsütokroom P450 vahendusel üheastmeliselt aktiivseks metaboliidiks, põhiliselt CYP3A4 ja CYP2B6 ja vähemal määral CYP2C9 ja CYP2C19 vahendusel. Aktiivne metaboliit metaboliseeritakse S-metüülimise või tsüsteiiniga konjugatsiooni teel edasi kaheks inaktiivseks ühendiks.

Prasugreeli saavatel tervetel isikutel, stabiilse ateroskleroosi ja ägeda koronaarsündroomiga patsientidel puudus geneetilistest variatsioonidest tulenev CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 või CYP2C19 isoensüümide asjakohane toime prasugreeli farmakokineetikale või tema trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivale toimele.

#### Eritumine

Ligikaudu 68 % prasugreeli annusest eritub uriiniga ja 27 % roojaga inaktiivsete metaboliitidena. Aktiivse metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 7,4 tundi (vahemik 2...15 tundi).

#### Farmakokineetika patsientide erirühmadel

##### *Eakad*

Trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimises ega prasugreeli farmakokineetikas 20...80-aastaste tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus märkimisväärseid erinevusi ei olnud. Suures III faasi kliinilises uuringus oli peamise metaboliidi keskmine eeldatav ekspositsioon (AUC) väga eakatel ( $\geq 75$ -aastased) patsientidel 19 % kõrgem kui  $< 75$ -aastastel.  $\geq 75$ -aastastel patsientidel tuleb prasugreeli võimaliku verejooksu riski tõttu selles populatsioonis kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Uuringus osalenud stabiilse ateroskleroosiga 5 mg prasugreeli saanud  $\geq 75$  aastaste patsientide aktiivse metaboliidi AUC oli ligikaudu pool, võrreldes 10 mg prasugreeli saanud  $< 65$  aasta vanuste patsientidega ning 5 mg trombotsüütidevastane toime oli vähenenud, kuid mitte halvem 10 mg võrreldes.

##### *Maksakahjustus*

Kerge kuni mõõduka maksafunktsioonihäirega (Child Pugh klass A ja B) patsientidel ei ole annust vaja muuta. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli prasugreeli farmakokineetika ja trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise võime sarnane tervete vabatahtlike omaga. Prasugreeli farmakokineetikat ja farmakodünaamikat ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud. Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi prasugreeli kasutada (vt lõik 4.3).

##### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega, k.a lõpp-staadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) haigetel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (GFR 30... $< 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) oli prasugreeli farmakokineetika ja trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise võime sarnane tervete vabatahtlike omaga. Prasugreeli poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine oli hemodialüüsi saavatel ESRD haigetel võrreldes tervete isikutega samuti sarnane, kuigi aktiivse metaboliidi  $C_{max}$  ja AUC langesid ESRD-patsientidel vastavalt 51 % ja 42 % võrra.

##### *Kehakaal*

Prasugreeli aktiivse metaboliidi keskmine ekspositsioon (AUC) on tervetel isikutel ja patsientidel kehakaaluga < 60 kg ligikaudu 30...40 % kõrgem võrreldes ≥ 60 kg kehakaaluga patsientidega. Patsientidel kehakaaluga < 60 kg tuleb prasugreeli kasutada ettevaatusega võimaliku verejooksu riski tõttu selles populatsioonis (vt lõik 4.4). Uuringus osalenud stabiilse ateroskleroosiga patsientidel kehakaaluga < 60 kg, kes said 5 mg prasugreeli, oli aktiivse metaboliidi AUC keskmine väärtus 38% väiksem kui ≥ 60 kg kehakaaluga patsientidel, kes said 10 mg prasugreeli ning 5 mg annuse trombotsüütidevastane toime oli sarnane 10 mg annusele.

#### *Etnilised iseärasused*

Kliinilise farmakoloogia uuringutes, pärast annuse kohaldamist vastavalt kehakaalule, oli aktiivse metaboliidi AUC hiinlastel, jaapanlastel ja korealastel võrreldes europiidse rassiga ligikaudu 19 % kõrgem, ülekaalukalt kõrge ekspositsioon oli < 60 kg kehakaaluga asiaatidel. Hiinlaste, jaapanlaste ja korealaste vahel ekspositsiooni erinevusi ei olnud. Aafrika ja Hispaania päritolu isikutel on ekspositsioon võrreldav europiidse rassi esindajatega. Tuginedes ainult etnilisele päritolule ei ole vaja annustamist muuta.

#### *Sugu*

Nii tervetel vabatahtlikel kui haigetel nais- ja meessoost isikutel on prasugreeli farmakokineetika sarnane.

#### *Lapsed*

Prasugreeli farmakokineetikat ja farmakodünaamikat ei ole lastel hinnatud (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid inimestele soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis viitab selle väheolulisusele kliinilises praktikas.

Embrüo-loote arengu toksilisuse uuringutes rottide ja küülikutega ei näidatud prasugreeli poolt tekitatavate kaasasündinud väärarengute teket. Väga suurte annuste kasutamisel (> 240 korda üle inimesel soovitatava ööpäevase säilitusannuse, lähtudes mg/m<sup>2</sup>), mis põhjustasid muutusi emasloomade kehakaalus ja/või toitumises, esines järglaste kehakaalu kergelt langust (võrreldes kontrolliga). Pre- ja postnataalsetes uuringutes rottidel ei avaldanud emasloomale tehtav ravi mõju järglaste käitumus- ega reproduktiivsuse arengule annustes, mis olid kuni 240 korda üle inimesel soovitatava ööpäevase säilitusannuse (lähtudes mg/m<sup>2</sup>).

Toimeainega seotud tuumoreid ei täheldatud 2-aastases uuringus rottidega, kus prasugreeli ekspositsioon ületas 75 korda inimesel soovitatavat terapeutilist annust (lähtudes inimesel tsirkuleeriva aktiivse ja peamise metaboliidi plasmakontsentratsioonist). Hiirtel esines 2-aastases suurte annustega (> 75 korda suurem inimese ekspositsioonist) läbi viidud uuringus suuremat tuumorite (hepatotsellulaarsed adenoomid) esinemissagedust, kuid seda peeti prasugreeli poolt indutseeritud ensüüm-induktsiooni sekundaarseks toimeks. Kirjanduses on hästi dokumenteeritud näriliste-spetsiifilist seost maksatuumorite ja ravimi poolt vallandatud ensüümi induktsiooniga. Prasugreeli manustamisel tekkivat maksatuumorite esinemissageduse suurenemist hiirtel ei seostata vastava riskiga inimesel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Naatriumdokusaat

Hüdroksüpropüütselluloos  
Mannitool  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Magneesiumstearaat (taimne päritolu)

Tableti kate:

*Prasugrel Alembic 5 mg polümeerikattega tabletid*

Opadry II Kollane 31K520003:

Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Triatsetiin  
Kollane raudoksiid (E172)

*Prasugrel Alembic 10 mg polümeerikattega tabletid*

Opadry II Pruun 31K565001:

Hüpromelloos (E464)  
Laktoosmonohüdraat  
Triatsetiin  
Kollane raudoksiid (E172)  
Titaandioksiid (E171)  
Punane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

Alumiinium-alumiinium blisterpakend:  
21 kuud

Alumiinium-alumiinium blisterpakend desikandiga:  
24 kuud

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Alumiinium-alumiinium blisterpakend:  
Hoida temperatuuril kuni 30° C.

Alumiinium-alumiinium blisterpakend desikandiga:  
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium-alumiinium blisterpakend:  
pakendis 14, 28, 30, 56, 84, 90 ja 98 tabletti.

Alumiinium-alumiinium blisterpakend desikandiga:  
pakendis 14, 28, 30, 56, 84, 90 ja 98 tabletti.



Alumiinium-Alumiinium blisterpakend desikandiga sisaldab niiskustimavat ainet, millele on märgitud "Desikanti mitte avada. Mitte alla neelata."

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Alembic Pharmaceuticals Europe Ltd  
Palazzo Pietro Stiges, 103, Strait Street, Valletta VLT 1436,  
Malta

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

5 mg: 971218  
10 mg: 971318

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

veebruar 2019