

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eliskardia, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Eliskardia, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Prasugrelum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,5 mg laktoosi.

Üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,28 mg naatriumi.

Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3,0 mg laktoosi.

Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,56 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

5 mg õhukese polümeerikattega tabletid: kahvatu pruunikas-kollased, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega 8,5 mm x 4,5 mm.

10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: roosad, ovaalsed, kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega 10,5 mm x 5,5 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 koronaarinterventsioon.

Lisateabe saamiseks vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Ravi Eliskardia'ga 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 koronaarangiograafia viiakse läbi 48 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist, tohib löökannuse manustada ainult perkutaanse koronaarinterventsiooni (PKI) ajal (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1). Eliskardia't 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 Eliskardia-ravi, enneaegne äräjätmine patsiendi olemasoleva haiguse tõttu suurenenud tromboosi-, müokardiinfarkti- või surmaohtu. Juhul kui Eliskardia äräjätmine ei ole just kliiniliselt näidustatud, on ravi soovitatav jätkata kuni 12 kuud (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

≥ 75-aastased patsiendid

Eliskardia kasutamine ≥ 75-aastastel patsientidel ei ole üldiselt soovitatav. Juhul kui raviarsti poolt pärast hoolikalt läbi viidud kasu/riski suhte analüüsi (vt lõik 4.4) määratakse ≥ 75-aastastele patsientidele ravi prasugreeliga, tuleb peale 60 mg löökannust määrata vähendatud 5 mg säilitusannus. ≥ 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

Eliskardia't 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 patsientidel 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 kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidega on terapeutilise kasutuse kogemused piiratud (vt lõik 4.4). Raske maksakahjustusega (Child Pugh klass C) patsientidele on prasugreel vastunäidustatud.

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne. Eliskardia't võib manustada koos toiduga või ilma. Prasugreeli 60 mg löökannuse manustamine tühja kõhuga tagab 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

Verejooksurisk

III faasi kliinilises uuringus (TRITON) kuulusid uuringust väljajätmise võtmekriteeriumite hulka suurenenud veritsusrisk, aneemia, trombotsütopeenia; anamneesis patoloogilised intrakraniaalsed leiud. Ägeda koronaarsündroomiga perkutaanset koronaarinterventsiooni läbivatel 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 preventatsioonist saadav kasu kaalub tugevalt üles raske verejooksu riski. Eriti tuleb antud asjaolu kaaluda järgmiste patsientide puhul:

- ≥ 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). Nendel patsientidel ei soovitata kasutada 10 mg säilitusannust. Kasutada tuleb 5 mg säilitusannust;
- samaaegne verejooksu riski suurendavate ravimite kasutamine, k.a suukaudsed antikoagulandid, klopidogreel, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA) ja fibrinolüütikumid.

Aktiivse veritsusega patsientidele, kelle puhul on vajalik prasugreeli farmakoloogiliste toimete tagasipöördumine, võib olla näidustatud trombotsüütide manustamine.

Eliskardia kasutamine ≥ 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 preventatsioonist saadav kasu kaalub tugevalt üles raske verejooksu riski. III faasi kliinilises uuringus olid need patsiendid võrreldes < 75 -aastaste patsientidega suure verejooksu, k.a surmaga lõppevate verejooksude riskiga. Ravimi määramisel 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 teavitada sellest, et prasugreelravi ajal (kombinatsioonis ASH-ga) võib verejooksu peatumine võtta kauem aega kui tavaliselt ning et nad peavad kõigist ebatavalistest (lokalisatsioon või kestvus) veritsustest 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 ka väiksemate protseduuriaegsete verejooksude osas võrreldes prasugreeli löökannuse manustamisega PKI ajal. Seetõttu tuleb UA/NSTEMI patsientidel, kellele tehakse koronaarangiograafia 48 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist, manustada löökannus PKI ajal. (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1).

Operatsioonid

Patsiendid peavad teavitama arste ja hambaarste enne mistahes kirurgilist protseduuri või mõne uue ravimi lisamist raviskeemi, et nad kasutavad prasugreeli. Kui patsiendile tehakse plaaniline kirurgiline protseduur, kus trombotsüütide agregatsiooni vastane toime ei ole soovitatav, tuleb prasugreel vähemalt 7 päeva enne operatsiooni ära jätta. Patsientidel, kellele tehakse aortokoronaarne šunteerimine (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.

Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem

Ülitundlikkusreaktsioone, sh angioödeemi, on täheldatud prasugreeli saaval patsientidel, sealhulgas ka patsientidel, kellel on anamneesis ülitundlikkus klopidogreelile. Tienopüridiiniidele teadaoleva ülitundlikkusega patsiente on soovitatav ülitundlikkusreaktsioonide nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8.).

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Prasugreeli kasutamise seoses on teatatud TTP tekkest. TTP on raske seisund ja nõuab kohest ravi.

Morfiin ja teised opioidid

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

Eliskardia sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Eliskardia sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

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 teiste kumariini derivaatide) ja prasugreeli kooskasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA): 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 Eliskardia kooskasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Eliskardia't võib manustada koos ravimitega, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 ensüümide vahendusel (k.a statiinid), või ravimitega, mis on tsütokroom P450 ensüümide indutseerijad või inhibiitorid. Eliskardia't võib manustada ka koos ASH, hepariini, digoksiini ja mao pH sisaldust suurendavate ravimitega, k.a prootonpumba inhibiitorid ja H₂ blokaatorid. Kuigi seda ei ole spetsiifilistes koostoime uuringutes uuritud, on III faasi kliinilises uuringus manustatud prasugreeli 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 Eliskardia'le

Atsetüülsalitsüülhape: Eliskardia't manustatakse 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. Eliskardia 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 maohappe pH taset: Igapäevane manustamine koos ranitidiini (H₂ blokaator) või lansoprasooliga (prootonpumba inhibiitor) ei muutnud prasugreeli aktiivse metaboliidi AUC ja T_{max}'i väärtust, kuid langetas C_{max}'i väärtust vastavalt 14% ja 29% võrra. III faasi kliinilises uuringus manustati prasugreeli prootonpumba inhibiitorite või H₂ blokaatoritega pööramata tähelepanu koosmanustamisele. Prasugreeli 60 mg löökannuse 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 mõjutanud prasugreeli vahendatud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist ega prasugreeli aktiivse metaboliidi AUC ja T_{max} 'i väärtust, kuid langetas C_{max} 'i väärtust 34...46% võrra. Seega CYP3A inhibiitorid, nagu asoosled seentevastased 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, 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 P2Y12 inhibiitorite (sealhulgas prasugreeli ja selle aktiivse metaboliidi) 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 P2Y12 inhibeerimine on hädavajalik, võib kaaluda parenteraalse P2Y12 inhibiitori kasutamist.

Eliskardia 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 võimaliku 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 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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

Rasedus

Loomkatsed ei näita otsest 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, võib prasugreeli 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 rinnapiima. Prasugreeli ei soovitata rinnaga toitmise ajal kasutada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Prasugreel eeldatavasti ei mõjuta märkimisväärselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ägeda koronaartõvega patsientidel, kellele tehti perkutaanne koronaarinterventsioon, hinnati ohutust ühes klopidooreeliga 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% klopidooreeli grupis. Nendest oli mõlemas grupis kõige sagedamini esinevaks kõrvaltoimeks verejooks, mis põhjustas uuritava ravimi kasutamise katkestamise (2,5% prasugreeli ja 1,4% klopidooreeli rühmas).

Verejooks

Mittekoronaararteri šunteerimisega seotud verejooksud

TRITON-uuringus esinenud mittekoronaararteri šunteerimisega seotud verejooksud on esitatud tabelis 1. Mittekronaarteri šunteerimisega seotud TIMI suurte verejooksude, k.a eluohtlikud ja surmaga lõppenud verejooksud, aga ka TIMI väiksemate verejooksude esinemissagedused olid prasugreeliga ravitud patsientidel võrreldes klopidooreeliga ravitutelega 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% klopidooreeli grupis); kõige sagedasem provotseeritud verejooksu koht oli arteri punktsiooni koht (1,3% prasugreeli grupis ja 1,2% klopidooreeli grupis).

Tabel 1: Mitte-AKŠ-iga seotud verejooksude juhud^a (patsientide %)

Juhtum	Kõik AKS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugreel ^b +ASH (N = 6741)	Klopidooreel ^b +ASH (N = 6716)	Prasugreel ^b +ASH (N = 5001)	Klopidooreel ^b +ASH (N = 4980)	Prasugreel ^b +ASH (N = 1740)	Klopidooreel ^b +ASH (N = 1736)
TIMI suured verejooksud ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Eluohtlikud ^d	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 ^e	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 (≥ 4 ühikut)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI väikesed verejooksud ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

^a Tsentraalselt määratletud juhtumid, defineerituna Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) uuringurühma kriteeriumide järgi.

^b Vajaduse korral kasutatud muud standardsed raviviisid.

^c Mis tahes intrakraniaalne verejooks või mis tahes kliiniliselt ilmne verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse vähenemisega ≥ 5 g/dl.

^d Eluohtlik verejooks TIMI suurte verejooksude alagrupist ning sisaldab allpool viidatud verejooksu tüüpe. Patsiente võib rühmitada rohkem kui ühte rühma.

^e IKH = intrakraniaalne hemorraagia.

^f Kliiniliselt silmnähtav verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse vähenemisega ≥ 3 g/dl, kuid < 5 g/dl.

≥ 75-aastased patsiendid

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

Vanus	Prasugreel 10 mg	Klopidogreel 75 mg
≥ 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) ^a	1,3% (0,1% fataalsed)
	Prasugreel 5 mg	Klopidogreel 75 mg
≥ 75-aastased (N=2060) **	2,6% (0,3% fataalsed)	3,0% (0,5% fataalsed)

* TRITON-uuring PKI-d läbivate AKŠ-i patsientidega

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

^a 10 mg prasugreeli; 5 mg prasugreeli, kui < 60 kg

< 60 kg kehakaaluga patsiendid

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

Kehakaal	Prasugreel 10 mg	Klopidogreel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1% (0% fataalsed)	6,5% (0,3% fataalsed)
≥ 60 kg (N=12672)*	4,2% (0,3% fataalsed)	3,3% (0,1% fataalsed)
≥ 60 kg (N=7845)**	2,2% (0,2% fataalsed) ^a	1,6% (0,2% fataalsed)
	Prasugreel 5 mg	Klopidogreel 75 mg
< 60kg (N=1391)**	1,4% (0,1% fataalsed)	2,2% (0,3% fataalsed)

* TRITON-uuring PKI-d läbivate AKŠ-i patsientidega

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

^a 10 mg prasugreeli; 5 mg prasugreeli, kui ≥ 75-aastased

Patsiendid kehakaaluga ≥ 60 kg ja vanuses < 75 aastat

Patsientidel kehakaaluga ≥ 60 kg ja vanuses < 75 aastat olid mitte-AKŠ-iga seotud TIMI suured ja 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 ja 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 ja väikeste verejooksude esinemissagedus prasugreeli grupis 26,7% (12-l patsiendil 45-st) võrreldes 5,0% (3-l patsiendil 60-st) klopidogreeli grupis. Patsientide seas, kes said oma tienopüridiini viimase annuse 4...7 päeva enne AKŠ-i oli esinemissagedus prasugreeli grupis langenud 11,3%-le (ühelsal patsiendil 80-st) ja klopidogreeli grupis 3,4%-le (kolmel 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 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 löökannuse (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Mitte-AKŠ-iga seotud TIMI verejooksude esinemissagedus oli patsientidel 7 päeva jooksul järgmine:

Kõrvaltoime	Prasugreel enne koronaarset angiograafiat ^a (N=2037)	Prasugreel PKI ajal ^a (N=1996)

	%	%
TIMI suured verejooksud ^b	1,3	0,5
Eluohtlikud ^c	0,8	0,2
Surmaga lõppevad	0,1	0,0
Sümptomaatiline IKH ^d	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 verekoosud ^e	1,7	0,6

^a Vajaduse korral kasutatud muud standardsed raviviisid. Kliinilise uuringu protokoll nägi ette kõikidele patsientidele manustada aspiriini ja päevane säilitusannus prasugreeli.

^b Mis tahes intrakraniaalne verejooks või mis tahes kliiniliselt ilmne verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse vähenemisega ≥ 5 g/dl.

^c Eluohtlik verejooks TIMI suurte verejooksude alarühmitist ning sisaldab allpool viidatud verejooksu tüüpe. Patsiente võib rühmitada rohkem kui ühte rühma.

^d IKH = intrakraniaalne hemorraagia

^e Kliiniliselt silmnähtav verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse vähenemisega ≥ 3 g/dl, kuid < 5 g/dl.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 2 on kokku võetud TRITON-uuringus esinenud hemorraagilised ja mittehemorraagilised kõrvaltoimed, või need, mis saadi spontaansetest teadetest, mis on klassifitseeritud esinemissageduse ja organsüsteemide järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2: Hemorraagilised ja mitte-hemorraagilised kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia		Trombotsütopeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP) – vt lõik 4.4
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus, sh angioödeem		
Silma kahjustused		Silma hemorraagia		
Vaskulaarsed häired	Hematoom			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis	Hemoptüüs		
Seedetrakti häired	Seedetrakti verejooks	Retroperitoneaalne verejooks Rektaalne verejooks Pärasoole verejooks Igemete veritsus		
Naha ja nahaaluskoehäired	Nahalööve Ekhümoos			
Neerude ja kuseteede häired	Hematuuria			
Üldised häired ja manustamiskoha	Hematoom veresoone			

<i>reaktsioonid</i>	punkteerimise kohas Punktsioonikoha verejooks			
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	Kontusioon	Protseduurijärgne hemorraagia	Subkutaanne hematoom	

Patsientidel anamneesis TIA-ga või ilma selleta või insuldiga, 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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Eliskardia üleannus võib pikendada veritsusaega ja tekitada sellele järgnevalt vastavaid verejooksuga kulgevaid komplikatsioone.

Ravi

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: tromboosivastased ained, 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 adenosindifosfaadi (ADP) retseptorite P2Y₁₂ klassiga. Kuna trombotsüüdid osalevad ateroskleroosilise 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 50%-line trombotsüütide agregatsiooni pärssimine. Prasugreeli poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisel on madal inter- ja individuaalne varieeruvus (vastavalt 9% ja 12%) nii 5 µM kui ka 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 annuse 3...5-päevase manustamise järel, sellele eelnes 60 mg löökannuse manustamine. Enam kui 98% isikutest oli säilitusannuse ajal trombotsüütide agregatsiooni pärssimine $\geq 20\%$.

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.

Andmevahetus: Pärast 10-päevast klopidoogreeli manustamist annuses 75 mg üks kord ööpäevas, viidi 40 tervet vabatahtlikku ilma või koos 60 mg löökannusega üle 10 mg prasugreelile üks kord ööpäevas. Prasugreeli korral täheldati sarnast või suuremat trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist. Üleviimine kohe 60 mg löökannusele tagab kiirema toime trombotsüütide ulatuslikumaks inhibeerimiseks. Klopidoogreeli 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 klopidoogreeliga (üks kord ööpäevas) ning seejärel vahetati järgnevas 14 päevaks kas 150 mg klopidoogreelile või 10 mg prasugreelile. Trombotsüütide agregatsiooni suuremat inhibeerimist täheldati patsientidel, kes viidi üle 10 mg prasugreelile, võrreldes nendega, kes viidi üle 150 mg klopidoogreelile. Uuringus 276 ägeda koronaarsündroomiga patsiendiga, kellele teostati perkutaanne koronaarinterventsioon, asendati patsientidel klopidoogreel 600 mg löökannus või platseebo, mida manustati hospitaliseerimisest alates, angiograafiaeelselt prasugreeli 60 mg löökannusega, mida manustati perkutaanse koronaarinterventsiooni protseduuri ajal, mis põhjustas sarnase trombotsüütide agregatsiooni suurenenud inhibeerimise 72-tunnise kestusega uuringus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Äge koronaarsündroom (ÄKS)

III faasi TRITONi uuringus võrreldi prasugreeli klopidoogreeliga, mõlemad manustati koos ASH ja muude standardsete raviviisidega. TRITON-uuring, mis hõlmas 13 608 patsienti, oli mitmekeskuseline 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 atsetüülsalitsüülhapet (75...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 (hepariini, madalmolekulaarseid hepariine, bivalirudiini või teisi aineid).

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg esimese kardiovaskulaarse (KV) surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldi tekkeni. Liittulemusnäitajate 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 klopidogreeliga võrreldes enam väljendunud toimet esmaste liitluse näitajate 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% oli naissoost ja 39% ≥ 65-aastased. Prasugreeliga seotud soodne toime esines sõltumata teistest lühiaegselt või pikaajaliselt kasutatavatest kardiovaskulaarsetest ravidest, k.a hepariin/madal molekulaarne 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...325 mg üks kord ööpäevas). Suukaudsete antikoagulantide, uuringusse mittekuuluvate antitrombootiliste ravimite ja MSPVA-te pikaajaline kasutamine ei olnud TRITON-uuringus lubatud. Kõikide ägedate koronaarsündroomiga patsientide populatsioonis seostati prasugreeli võrreldes klopidogreeliga kardiovaskulaarsete surmade, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse 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 mittefataalsete müokardiinfarktide esinemise märkimisväärses languses (vt tabel 3). Diabeediga isikutel oli primaarsetes ja kõikides sekundaarsetes liitluse näitajates märkimisväärne langus.

≥ 75-aastastel patsientidel täheldatud prasugreeli raviedukus oli väiksem kui < 75-aastastel täheldatu. ≥ 75-aastastel patsientidel oli suurenenud verejooksu risk, sealhulgas surmaga lõppenud (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8). ≥ 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 prasugreelravi anamneesis TIA-ga või isheemilise insuldiga patsientidel ei olnud esmastes liitluse näitajates langust.

Tabel 3: TRITON uuringu patsientide esmase analüüsi tulemusnäitajad

Tulemusnäitajad	Prasugreel + ASH	Klopidogreel + ASH	Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)	p-väärtus
Kõik ÄKS	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Esmased liitluse näitajad Kardiovaskulaarne (KV) surm, mitte-fataalne MI või mitte-fataalne insult	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Esmased individuaalsed tulemusnäitajad				
KV surm	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Mittefataalne MI	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Mittefataalne insult	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Esmased liitluse näitajad KV surm, mittefataalne MI või mittefataalne 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
Mittefataalne MI	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Mittefataalne insult	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922

STEMI	(N = 1769)	(N = 1765)		
Esmased liittulemusnäitajad	%	%		
KV surm, mittefataalne MI või mittefataalne 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
Mittefataalne MI	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Mittefataalne 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 klopidoogreeliga ($p < 0,001$). Siia kuulusid kindlad või tõenäolised stendi tromboosid uuringu lõpus (0,9% vs. 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); KV surmad, mittefataalsed 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, mittefataalsed müokardiinfarktid või mittefataalsed insuldid uuringu lõpus (10,2% vs. 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); KV surmad, mittefataalsed müokardiinfarktid, mittefataalsed insuldid või rehospitaliseerimine kardiale 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 klopidoogreeli 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 esinemissageduse 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 ka ravimit eraldava stendi puhul.

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

Kuigi prasugreeli korral täheldati verejooksu suurenemist, näitas mistahes põhjustel surmade, mittefataalse müokardiinfarkti, mittefataalse insuldi ja AKŠ-iga mitteseotud TIMI suurte hemorraagiade liittulemusnäitajate analüüs võrreldes klopidoogreeliga prasugreeli suhtes paremat tulemust (riskitiheduste suhe 0,87; 95% CI, 0,79...0,95; $p = 0,004$). Klopidoogreeliga 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 AKŠ-iga mitteseotud TIMI suuri hemorraagiaid.

Farmakodünaamilise/farmakogenoomilise uuringu tulemused, milles osales 720 perkutaanse koronaarinterventsiooni (PKI) läbi teinud ägeda koronaarsündroomiga (ÄKS) Aasia patsienti, näitasid, et võrreldes klopidoogreeliga 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-iga patsiendiga, keda kliinilises käsitluses ei revaskulariseeritud (kinnitamata näidustus), ei vähendanud prasugreeli liittulemusnäitajate analüüsis oluliselt kardiovaskulaarsete surmade, müokardi infarkti või insuldi esinemissagedust võrreldes klopidoogreeliga. TIMI suured verejooksud (sh eluohtlikud, fataalsed ja IKH) olid prasugreeli ja klopidoogreeliga ravitud isikutel sarnased. ≥ 75 -aastased või alla 60 kg ($N = 3022$) patsiendid randomiseeriti 5 mg prasugreelile. Nii < 75 -aastastel kui ≥ 60 kg kehakaaluga patsientidel, keda raviti 10 mg prasugreeliga, ei olnud kardiovaskulaarses tulemusnäitajas 5 mg prasugreeli ja 75 mg klopidoogreeli vahel erinevusi. Suurte verejooksude esinemissagedus oli 5 mg prasugreeli ja 75 mg klopidoogreeli saanud patsientidel sarnane. 5 mg prasugreelil oli suurem trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime kui 75 mg klopidoogreelil. Prasugreeli tuleb kasutada ettevaatusega ≥ 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-AKŠ 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 liittulemusnäitajate, nagu kardiovaskulaarse (KV) surma, müokardiinfarkti, ägeda revaskularisatsiooni (ÄR) ega glükoproteiin (GP) 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 (AKŠ ja mitte-AKŠ 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 tuleb UA/NSTEMI patsientidel, kellele tehakse koronaarangiograafia 48 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist, manustada löökannus PKI ajal. (Vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

TADO uuringus testiti prasugreeli (n = 171) kasutamist võrreldes platseeboga (n = 170) sirprakulise aneemiaga patsientidel vanuses 2 kuni alla 18 aastat vasooklusiivse kriisi vähendamiseks III faasi uuringus. Uuring ei vastanud ühelegi esmase või teisese tulemusnäitaja nõudele. Kokkuvõttes ei tuvastatud selles patsientide rühmas prasugreeli monoterapiale mingeid uusi ohutuslaseid leide.

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 rasvasisalduse ega kõrge kalorsusega toit, kuid C_{max} vähenes 49% võrra ja aeg C_{max} (T_{max}) saabumiseni pikenes 0,5 tunnilt 1,5 tunnile. TRITON-uuringus manustati prasugreeli toidust sõltumata. Seetõttu võib prasugreeli manustada koos toiduga või ilma, kuid prasugreeli löökannuse manustamisel tühja kõhuga on 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 hüdrolüüsitakse soolestikus 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 (vahemikus 2...15 tundi).

Farmakokineetika patsientide erirühmadel

Eakad

Trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimises ega prasugreeli farmakokineetikas 20...80-aastaste tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus märkimisväärsed erinevusi ei olnud. Suures III faasi kliinilises uuringus oli peamise metaboliidi keskmine eeldatav ekspositsioon (AUC) väga eakatel (≥ 75 -aastased) patsientidel 19% kõrgem kui < 75 -aastastel. ≥ 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 ≥ 75 -aastaste patsientide aktiivse metaboliidi AUC, oli võrreldes 10 mg prasugreeli saanud < 65 aasta vanuste patsientide aktiivse metaboliidi AUC-st ligikaudu pool ja 5 mg trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime oli alanenud, kuid oli 10 mg võrreldes mitte halvem.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksafunktsioonihäirega (Child Pugh klass A ja B) patsientidel ei ole annust vaja muuta. Kerge kuni mõõduka maksafunktsioonihäirega 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

Neerufunktsiooni häirega, k.a lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD) haigetel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerufunktsioonihäirega patsientidel (GFR $30... < 50$ ml/min/1,73 m²) oli prasugreeli farmakokineetika ja trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise võime sarnane tervete vabatahtlike omaga. Prasugreeli poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine oli hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega haigetel võrreldes tervete isikutega 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% ≥ 60 kg kehakaaluga patsientide AUC-st, kes said 10 mg prasugreeli ning 5 mg annuse trombotsüütide efekt oli sarnane 10 mg annusele.

Etnilised iseärasused

Kliinilise farmakoloogia uuringutes, pärast annuse kohaldamist vastavalt kehakaalule, oli aktiivse metaboliidi AUC hiinlastel, jaapanlastel ja korealastel võrreldes euroopiidse 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 euroopiidse rassi esindajatega. Tuginedes ainult etnilisele päritolule ei ole vaja annustamist muuta.

Sugu

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

Lapsed

Lastel ei ole prasugreeli farmakokineetikat ja farmakodünaamikat hinnatud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja

reproduktsoonitoksilisuse 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/m²)), mis põhjustasid muutusi emasloomade kehakaalus ja/või toitumises, esines järglaste kehakaalu kerget langust (võrreldes kontrolliga). Pre- ja postnataalsetes rotuuringutes ei avaldanud emasloomale tehtav ravi mõju järglaste käitumus- ega reproduktiivsuse arengule annustes, mis olid > 240 korda üle inimesel soovitatava ööpäevase säilitusannuse (lähtudes mg/m²).

Toimeainega seotud tuumoreid 2-aastases uuringus rottidega, kus prasugreeli ekspositsioon ületas 75 korda inimesel soovitatavat terapeutilist annust (lähtudes inimesel tsirkuleeriva aktiivse ja peamise metaboliidi plasmakontsentratsioonist) ei tuvastatud. 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 ensüüminduktsiooni sekundaarseks toimeks. Kirjanduses on hästi dokumenteeritud näriliste-spetsiifiline seos 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

Mikrokristalliline tselluloos

Makrogool 4000

Poloksameer 188

Fumaarhape – *pH kohandamiseks*

Naatriumkroskarmelloos

Hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid

Mannitool

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin

Kollane raudoksiid (E172) - *ainult 5 mg õhukese polümeerikattega tablettides*

Punane raudoksiid (E172) - *ainult 10 mg õhukese polümeerikattega tablettides*

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Alu/PE+DES//Alu/PE): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg: 969618
10 mg: 969718

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2020