

12. januar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Prasugrel "Krka", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30716

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prasugrel "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg eller 10 mg prasugrel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 5 mg filmovertrukket tablet indeholder 1,5 mg lactose.

Hver 10 mg filmovertrukket tablet indeholder 3,0 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

5 mg

Blege brunlige gule, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med dimensionerne 8,5 mm×4,5 mm.

10 mg

Pink, ovale, let bikonvekse, filmovertrukne tabletter med dimensionerne 10,5 mm×5,5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Prasugrel "Krka" er i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) indiceret til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med akut koronarsyndrom (dvs. ustabil angina, myokardieinfarkt uden elevation af ST-segment [UA/NSTEMI] eller myokardieinfarkt med ST-segment elevation [STEMI], som gennemgår primær eller forsinket perkutan koronarintervention (PCI).

For yderligere information henvises til pkt. 5.1.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Prasugrel "Krka" bør gives som en enkelt 60 mg loading-dosis og derpå fortsættes med en dosis på 10 mg en gang daglig. Loading-dosis skal kun indgives på tidspunktet for PCI hos UA/NSTEMI-patienter, hvor koronarangiografi udføres indenfor 48 timer efter indlæggelse (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). De patienter, som tager Prasugrel "Krka", bør også tage ASA dagligt (75 mg til 325 mg).

Hos patienter med akut koronarsyndrom (AKS), som gennemgår PCI, kan for tidlig seponering af enhver trombocytfunktionshæmmer inklusive Prasugrel "Krka", resultere i en øget risiko for trombose, myokardieinfarkt eller død som følge af patientens underliggende sygdom. En behandling i op til 12 måneder tilrådes, medmindre seponering af Prasugrel "Krka" er klinisk indiceret (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Patienter ≥ 75 år*

Prasugrel "Krka" bør normalt ikke anvendes til patienter ≥ 75 år. Hvis behandling skønnes nødvendig til patienter i aldersgruppen ≥ 75 år, efter at den ordinerende læge har foretaget en omhyggelig individuel vurdering af fordele/risici (se pkt. 4.4), bør det ordineres som en loading-dosis på 60 mg efterfulgt af en lavere vedligeholdelsesdosis på 5 mg. Patienter ≥ 75 år har større følsomhed over for blødning og højere eksponering for den aktive metabolit af prasugrel (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

*Patienter med vægt < 60 kg*

Prasugrel "Krka" bør gives som en enkelt 60 mg loading-dosis og derpå fortsættes med en dosis på 5 mg en gang daglig.

10 mg som vedligeholdelsesdosis bør ikke anvendes. Dette skyldes en forøget eksponering for den aktive metabolit af prasugrel og en øget blødningsrisiko hos patienter med legemsvægt < 60 kg, når der gives en dosis på 10 mg en gang daglig sammenlignet med patienter ≥ 60 kg (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2). Der er begrænset terapeutisk erfaring hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh-klasse A og B) (se pkt. 5.2). Der er begrænset terapeutisk erfaring hos patienter med mild til moderat hepatisk leverinsufficiens (se pkt. 4.4). Prasugrel is kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse C).

*Pædiatrisk population*

Prasugrels sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Tilgængelige data vedrørende børn med seglcelleanæmi er begrænsede (se pkt. 5.1).

Administration

Til oral anvendelse. Prasugrel "Krka" kan tages med eller uden mad. Administration af 60 mg prasugrel loading-dosis ved faste kan give den hurtigst indsættende virkning (se pkt. 5.2). Undgå at knuse eller knække tabletten.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført

i pkt. 6.1.

Aktiv patologisk blødning.

Tidligere tilfælde af slagtilfælde eller transitorisk iskæmisk attak (TIA).

Svært nedsat leverfunktion (Child Pugh-klasse C).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Blødningsrisiko

I det kliniske fase 3-studie (TRITON) omfattede hovedeksklusionskriterierne en øget risiko for blødning, anæmi, trombocytopeni og tidligere patologiske intrakranielle fund. De patienter med akut koronarsyndrom, som gennemgik PCI og blev behandlet med prasugrel og ASA, viste en øget risiko for større og mindre blødning i henhold til TIMI-klassifikationssystemet. Brugen af prasugrel til patienter med øget risiko for blødning bør derfor kun overvejes, når fordelene i form af forebyggelse af iskæmiske tilfælde vurderes at opveje risikoen for alvorlige blødninger. Denne overvejelse vedrører især følgende patienter:

* ≥ 75 år (se nedenunder).
* med en tendens til at bløde (f.eks. på grund af nyligt traume, nylig kirurgi, nylig eller tilbagevendende gastrointestinal blødning eller aktiv mavesårssygdom).
* med legemsvægt < 60 kg (se pkt. 4.2 og 4.8). 10 mg vedligeholdelsesdosis frarådes til disse patienter. Der bør anvendes en 5 mg vedligeholdelsesdosis.
* ved samtidig administration af lægemidler, som kan øge blødningsrisikoen, herunder orale antikoagulantia, clopidogrel, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs) og fibrinolytika.

Hvis det er nødvendigt at ophæve prasugrels farmakologiske virkning hos patienter med aktiv blødning, kan transfusion af blodplader være hensigtsmæssig.

Brugen af Prasugrel "Krka" til patienter ≥ 75 år frarådes i almindelighed og bør kun foretages med forsigtighed, efter at en omhyggelig individuel fordel/risiko-vurdering af den ordinerende læge indikerer, at fordelene ved forebyggelse af iskæmiske tilfælde opvejer risikoen for alvorlige blødninger. I det kliniske fase 3-forsøg havde disse patienter større risiko for blødning, herunder letal blødning, sammenlignet med patienter < 75 år. Hvis det ordineres, bør der anvendes en mindre vedligeholdelsesdosis på 5 mg. 10 mg vedligeholdelsesdosis frarådes (se pkt. 4.2 og 4.8).

Den terapeutiske erfaring med prasugrel til patienter med nedsat nyrefunktion (herunder ERSD/ terminal nyreinsufficiens) og til patienter med moderat nedsat leverfunktion er begrænset. Disse patienter har muligvis øget blødningsrisiko. Prasugrel bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Patienter i behandling med prasugrel (i kombination med ASA) bør informeres om, at det kan tage længere tid end normalt at standse blødninger, og at de bør kontakte deres læge ved enhver usædvanlig blødning (sted eller varighed).

Blødningsrisiko forbundet med tidspunktet for loading-dosis for NSTEMI-patienter

I et klinisk studie med NSTEMI-patienter (ACCOAST-studiet), hvor koronarangiografi var planlagt udført indenfor 2 til 48 timer efter randomisering, øgede indgivelse af en prasugrel-loading-dosis gennemsnitlig 4 timer før koronarangiografi risikoen for større eller mindre blødninger i forbindelse med indgrebet sammenlignet med indgivelse af prasugrel-loading-dosis på tidspunktet for PCI. Loading-dosis skal derfor indgives på tidspunktet for PCI hos UA/NSTEMI-patienter, hvor koronarangiografi udføres indenfor 48 timer efter indlæggelse (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

Kirurgi

Patienterne bør rådes til at informere læger og tandlæger om, at de tager prasugrel, før nogen form for kirurgi planlægges, og før noget nyt lægemiddel tages. Hvis en patient skal have foretaget elektiv kirurgi, og antitrombotisk virkning ikke er ønskelig, bør prasugrel seponeres mindst 7 dage forud for indgrebet. Hos de patienter, som gennemgår CABG-kirurgi indenfor 7 dage efter seponering af prasugrel (se pkt. 4.8), kan der forekomme øget hyppighed (3-foldigt) og sværhed af blødning. Fordele og risici ved prasugrel bør overvejes omhyggeligt for de patienter, hvor den koronare anatomi ikke er defineret, og akut CABG er en mulighed.

Overfølsomhed, herunder angioødem

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem, hos patienter i behandling med prasugrel, inklusive patienter med overfølsomhedsreaktioner over for clopidogrel i anamnesen. Det anbefales at monitorere for tegn på overfølsomhed hos patienter med allergi over for thienopyridiner (se pkt. 4.8).

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Der er indberettet TTP ved brug af prasugrel. TTP er en kritisk tilstand og kræver øjeblikkelig behandling.

*Morfin og andre opioider*

Der er set reduceret effekt af prasugrel hos patienter, hvor prasugrel og morfin er administreret samtidig (se pkt. 4.5).

Prasugrel "Krka" indeholder lactose.

Patienter med sjælden arvelig galactoseintoleransforstyrrelse, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke indtage dette lægemiddel.

Prasugrel "Krka" indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Warfarin

Administration af Prasugrel "Krka" samtidig med andre kumarinderivater end warfarin er ikke blevet undersøgt. På grund af muligheden for øget blødningsrisiko bør kombinationen warfarin (eller andre kumarinderivater) og prasugrel administreres med forsigtighed (se pkt 4.4).

Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs)

Administration samtidig med vedvarende behandling med NSAIDs er ikke undersøgt. På grund af muligheden for øget blødningsrisiko bør kombinationen af vedvarende behandling med NSAIDs (inklusive COX-2 hæmmere) og Prasugrel "Krka" administreres med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Prasugrel "Krka" kan administreres samtidigt med lægemidler, som metaboliseres af cytokrom P450-enzymer (inklusive statiner), eller lægemidler, som inducerer eller inhiberer cytokrom P450-enzymer. Prasugrel "Krka" kan ligeledes administreres samtidigt med ASA, heparin, digoxin og lægemidler, som øger mavens pH, inklusive protonpumpehæmmere og H2-blokkere. Selv om der ikke er udført specifikke interaktionsforsøg, har prasugrel været administreret i det kliniske fase 3-forsøg samtidig med lavmolekylært heparin, bivalirudin og GP IIb/IIIa-inhibitorer (der foreligger ingen information om den anvendte type GP IIb/IIIa-inhibitor) uden tegn på klinisk signifikante uønskede interaktioner.

Virkninger af andre præparater på Prasugrel "Krka"

*Acetylsalicylsyre*

Prasugrel "Krka" er beregnet til at blive administreret samtidig med acetylsalicylsyre (ASA). Demonstrationen af prasugrels effekt og sikkerhed stammer fra patienter i samtidig behandling med ASA, selv om der er mulighed for en farmakodynamisk interaktion med ASA, som kan medføre en øget blødningsrisiko.

*Heparin*

En enkelt intravenøs bolusdosis af ufraktioneret heparin (100 U/kg) forandrede ikke signifikant den prasugrelmedierede hæmning af blodpladeaggregering. Ligeledes ændrede prasugrel ikke signifikant virkningen af heparin på koagulationsmålinger. Begge lægemidler kan derfor administreres samtidig. Der er en mulig øget blødningsrisiko, når Prasugrel "Krka" administreres i kombination med heparin.

*Statiner*

Atorvastatin (80 mg daglig) ændrede ikke prasugrels farmakokinetik og dets hæmning af blodpladeaggregering. Statiner, som er substrater af CYP3A, forventes derfor ikke at have en virkning på prasugrels farmakokinetik eller dets hæmning af blodpladeaggregering.

*Lægemidler, som øger mavens pH*

Daglig samtidig administration af ranitidin (en H2-blokker) eller lansoprazol (en protonpumpehæmmer) ændrede ikke AUC og Tmax for prasugrels aktive metabolit, men formindskede Cmax med henholdsvis 14 % og 29 %. I det kliniske fase 3-forsøg blev prasugrel administreret uden hensyn til samtidig administration af en protonpumpehæmmer eller H2-blokker. Administration af 60 mg prasugrel loading-dosis uden samtidig brug af protonpumpehæmmere kan give den hurtigst indsættende virkning.

*Hæmmere af CYP3A*

Ketoconazol (400 mg daglig), en selektiv og potent hæmmer af CYP3A4 og CYP3A5, påvirkede ikke den prasugrelmedierede hæmning af trombocytaggregering eller AUC og Tmax for prasugrels aktive metabolit, men formindskede Cmax med 34 % til 46 %. CYP3A-hæmmere såsom azolsvampemidler, HIV-proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin og grapefrugtjuice forventes ikke at have en signifikant virkning på den aktive metabolits farmakokinetik.

*Induktorer af P450 cytokromer*

Rifampicin (600 mg daglig), en potent induktor af CYP3A og CYP2B6 samt en induktor af CYP2C9, CYP2C19 og CYP2C8, ændrede ikke signifikant prasugrels farmakokinetik. Kendte CYP3A induktorer såsom rifampicin, carbamazepin og andre induktorer af P450 cytokromer forventes derfor ikke at have signifikant virkning på den aktive metabolits farmakokinetik.

*Morfin og andre opioider:*

Der er observeret en forsinket og nedsat eksponering af oral P2Y12-inhibitorer, inklusiv prasugrel og dets aktive metabolit, hos patienter med akut koronarsyndrom behandlet med morfin. Denne interaktion kan være relateret til nedsat gastrointestinal motilitet og gælde for andre opioider. Den kliniske relevans er ukendt, men data indikerer en mulig reduceret effekt af prasugral hos patienter, hvor prasugrel og morfin administreres samtidig. For patienter med akut koronarsyndrom, hos hvem morfin ikke kan tilbageholdes og hurtig P2Y12-hæmning vurderes at være afgørende, kan brug af en parenteral P2Y12-inhibitor overvejes.

Virkninger af Prasugrel "Krka" på andre lægemidler

*Digoxin*

Prasugrel har ingen klinisk signifikant virkning på digoxins farmakokinetik.

*Lægemidler, som metaboliseres af CYP2C9*

Prasugrel hæmmer ikke CYP2C9, eftersom det ikke påvirker S-warfarins farmakokinetik. På grund af muligheden for øget blødningsrisiko bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af warfarin og prasugrel (se pkt. 4.4).

*Lægemidler, som metaboliseres af CYP2B6*

Prasugrel er en svag inhibitor af CYP2B6. Prasugrel formindskede eksponeringen for hydroxybupropion, en CYP2B6-medieret metabolit af bupropion, med 23 % hos raske forsøgspersoner. Denne virkning er sandsynligvis kun af klinisk interesse, når prasugrel administreres samtidig med lægemidler, hvor CYP2B6 er den eneste metaboliske vej, og hvor det terapeutiske vindue er smalt (f.eks. cyclophosphamid, efavirenz).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ikke udført kliniske forsøg med gravide eller ammende kvinder.

Graviditet

Dyreforsøg tyder ikke på nogen direkte skadelig effekt med hensyn til graviditet, udvikling af embryo/foster, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Eftersom reproduktionsforsøg hos dyr ikke altid kan forudsige det humane respons, bør prasugrel kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke, om prasugrel udskilles i modermælk hos mennesker. Dyreforsøg har vist udskillelse af prasugrel i modermælk. Brugen af prasugrel under amning frarådes.

Fertilitet

Prasugrel har ingen virkning på fertilitet hos han- og hunrotter ved orale doser op til en eksponering på 240 gange den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis hos mennesker (baseret på mg/m2).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Prasugrel forventes ikke at have nogen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

**Oversigt over sikkerhedsprofilen**

Sikkerheden hos patienter med akut koronarsyndrom, som gennemgik PCI, blev evalueret i et clopidogrelkontrolleret forsøg (TRITON). I forsøget blev 6741 patienter behandlet med prasugrel (60 mg loading-dosis og 10 mg en gang daglig som vedligeholdelsesdosis) i gennemsnitlig 14,5 måneder (5802 patienter blev behandlet i mere end 6 måneder, 4136 patienter blev behandlet i mere end 1 år). Procenten for seponering af forsøgslægemidler på grund af bivirkninger var 7,2 % for prasugrel og 6,3 % for clopidogrel. Af disse var blødning den mest almindelige bivirkning for begge lægemidler, som førte til seponering af forsøgsmedicinen (2,5 % for prasugrel og 1,4 % for clopidogrel).

Blødning

Ikke-CABG (koronar bypass kirurgi) relateret blødning

Frekvensen af patienter, som i TRITON fik en ikke-CABG-relateret blødning, er vist i tabel 1. Incidensen af ikke-CABG-relateret TIMI større blødning, inklusive livstruende og letale blødninger, samt TIMI mindre blødning var statistisk signifikant højere hos de forsøgspersoner, der blev behandlet med prasugrel sammenlignet med clopidogrel hos UA/NSTEMI- og Total AKS- populationerne. Der blev ikke set nogen signifikant forskel i STEMI-populationen. Det mest almindelige sted for spontan blødning var mavetarmkanalen (1,7 % med prasugrel og 1,3 % med clopidogrel). Det mest hyppige sted for provokeret blødning var det arterielle indstikssted (1,3 % med prasugrel og 1,2 % med clopidogrel).

**Tabel 1: Incidencen af ikke CABG-relateret blødninga (% patienter)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hændelser** | **Total AKS** | | **UA/NSTEMI** | | **STEMI** | |
| **Prasugrelb +ASA**  **(N = 6741)** | **Clopidogrelb +ASA**  **(N = 6716)** | **Prasugrelb +ASA**  **(N = 5001)** | **Clopidogrelb +ASA**  **(N = 4980)** | **Prasugrelb +ASA**  **(N = 1740)** | **Clopidogrelb +ASA**  **(N = 1736)** |
| TIMI større blødningc | 2,2 | 1,7 | 2,2 | 1,6 | 2,2 | 2,0 |
| Livstruended | 1,3 | 0,8 | 1,3 | 0,8 | 1,2 | 1,0 |
| Letale | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,4 | 0,1 |
| Symptomatisk ICHe | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,2 |
| Behov for behandling med inotrope midler | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,2 |
| Behov for kirugisk indgreb | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 0,2 |
| Behov for transfusion (≥4 enheder) | 0,7 | 0,5 | 0,6 | 0,3 | 0,8 | 0,8 |
| TIMI mindre blødningf | 2,4 | 1,9 | 2,3 | 1,6 | 2,7 | 2,6 |

*a Hændelser, der er bedømt centralt og defineret efter Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group kriterierne.*

*b Andre standardbehandlinger blev anvendt efter relevans.*

*c Enhver intrakraniel blødning eller enhver klinisk åbenbar blødning relateret til et fald i hæmoglobin på ≥5 g/dl.*

*d Livstruende blødning er en undergruppe af TIMI større blødning og inkluderer de indrykkede typer nedenunder. Patienterne kan tælles i mere end en række.*

*e ICH=intrakraniel blødning.*

*f Klinisk tydelig blødning, der er forbundet med et fald i hæmoglobin ≥3 g/dl, men <5 g/dl.*

Patienter ≥ 75 år

Andelen af ikke-CABG-relaterede større eller mindre blødning (TIMI):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alder | Prasugrel **10 mg** | Clopidogrel 75 mg |
| ≥75 år (N=1.785)\* | 9,0% (1,0% dødelige) | 6,9% (0,1% dødelige) |
| <75år (N=11.672)\* | 3,8% (0,2% dødelige) | 2,9% (0,1% dødelige) |
| <75år (N=7.180)\*\* | 2,0% (0,1% dødelige)a | 1,3% (0,1% dødelige) |
|  | Prasugrel **5 mg** | Clopidogrel 75 mg |
| ≥75 år (N=2.060)\*\* | 2,6% (0,3% dødelige) | 3,0% (0,5% dødelige) |

*\* TRITON-studiet, hvor AKS-patienterne gennemgik PCI*

*\*\* TRILOGY-AKS-studiet, hvor patienterne ikke gennemgik PCI (se pkt. 5.1)*

a *10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel hvis < 60 kg*

Patienter < 60 kg

Andelen af ikke-CABG-relaterede større eller mindre blødning (TIMI):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vægt | Prasugrel **10 mg** | Clopidogrel 75 mg |
| <60 kg (N=664)\* | 10,1% (0% dødelige) | 6,5% (0,3% dødelige) |
| ≥60 kg (N=12.672)\* | 4,2% (0,3% dødelige) | 3,3% (0,1% dødelige) |
| ≥60 kg (N=7.845)\*\* | 2,2% (0,2% dødelige)a | 1,6% (0,2% dødelige) |
|  | Prasugrel 5 mg | Clopidogrel 75 mg |
| ≥60kg (N=1.391)\*\* | 1,4% (0,1% dødelige) | 2,2% (0,3% dødelige) |

*\* TRITON-studiet, hvor AKS-patienterne gennemgik PCI*

*\*\* TRILOGY-AKS-studiet, hvor patienterne ikke gennemgik PCI (se pkt. 5.1)*

a *10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel hvis < 60 kg*

Patienter ≥ 60 kg og < 75 år

Hos patienter ≥ 60 kg og < 75 år var andelen af ikke-CABG-relaterede TIMI større eller mindre blødning 3,6 % for prasugrel og 2,8 % for clopidogrel. Procenterne for letal blødning var 0,2 % for prasugrel og 0,1 % for clopidogrel.

CABG-relateret blødning

I det kliniske fase 3-forsøg gennemgik 437 patienter CABG i løbet af forsøget. Af disse patienter var andelen af CABG-relaterede TIMI større eller mindre blødninger 14,1 % for prasugrelgruppen og 4,5 % i clopidogrelgruppen. Hos de forsøgspersoner, der blev behandlet med prasugrel, varede den højere risiko for blødningstilfælde i op til 7 dage efter den seneste dosis af forsøgsmedicin. For de patienter, som fik deres thienopyridin indenfor 3 dage før CABG, var hyppighederne af TIMI større eller mindre blødninger 26,7 % (12 af 45 patienter) i prasugrelgruppen sammenlignet med 5,0 % (3 af 60 patienter) i clopidogrelgruppen. For de patienter, som fik deres sidste dosis af thienopyridin indenfor 4 til 7 dage før CABG, faldt hyppighederne til 11,3 % (9 af 80 patienter) i prasugrelgruppen og 3,4 % (3 af 89 patienter) i clopidogrelgruppen. Ved CABG senere end 7 dage efter seponering var de observerede hyppigheder af CABG-relateret blødning ens mellem behandlingsgrupperne (se pkt. 4.4).

Blødningsrisiko forbundet med tidspunktet for loading-dosis for NSTEMI-patienter

I et klinisk studie med NSTEMI-patienter (ACCOAST-studiet), hvor koronarangiografi var planlagt udført indenfor 2 til 48 timer efter randomisering, havde de patienter, som fik en 30 mg loading-dosis gennemsnitlig 4 timer før koronarangiografi efterfulgt af en 30 mg loading-dosis på tidspunktet for PCI, en øget risiko for non-CABG blødning i forbindelse med indgrebet og ingen yderligere fordele sammenlignet med de patienter, som fik en 60 mg loading-dosis på tidspunktet for PCI (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hyppighederne for non-CABG-relateret TIMI-blødning indenfor 7 dage var følgende:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Bivirkning** | **Prasugrel før koronarangiografia**  **(N=2037)**  **%** | **Prasugrel på tidspunktet for PCIa**  **(N=1996)**  **%** |
| TIMI større blødningb | 1,3 | 0,5 |
| Livstruendec | 0,8 | 0,2 |
| Letale | 0,1 | 0,0 |
| Symptomatisk ICHd | 0,0 | 0,0 |
| Behov for behandling med inotrope midler | 0,3 | 0,2 |
| Behov for kirugisk indgreb | 0,4 | 0,1 |
| Behov for transfusion (≥4 enheder) | 0,3 | 0,1 |
| TIMI mindre blødninge | 1,7 | 0,6 |

*a Andre standardbehandlinger blev anvendt efter relevans. Protokollen for det kliniske studie foreskrev, at alle patienter fik acetylsalicylsyre og en daglig vedligeholdelsesdosis af prasugrel.*

*b Enhver intrakraniel blødning eller enhver klinisk åbenbar blødning relateret til et fald i hæmoglobin på ≥5 g/dl.*

*c Livstruende er en undergruppe af TIMI større blødning og inkluderer de indrykkede typer nedenunder. Patienterne kan tælles i mere end en række.*

*d ICH=intrakraniel blødning.*

*e Klinisk tydelig blødning, der er forbundet med et fald i hæmoglobin ≥3 g/dl, men <5 g/dl.*

**Sammendrag af bivirkninger i tabelform**

Tabel 2 opsummerer hæmoragiske og non-hæmoragiske bivirkninger i TRITON samt spontane indberetninger, klassificeret efter hyppighed og organklasse. Hyppigheder er defineret som følger:

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2: Hæmoragiske og non-hæmoragiske bivirkninger**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| *Blod og lymfesystem* | Anæmi |  | Trombocytopeni | Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) –se pkt. 4.4 |
| *Immunsystemet* |  | Overfølsomhed, herunder angioødem |  |  |
| *Øjne* |  | Øjenblødning |  |  |
| *Vaskulære sygdomme* | Blodansamling |  |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Epistaxis | Hæmoptyse |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* | Gastrointestinal blødning | Retroperitoneal blødning  Rektalblødning  Frisk rødt blod i afføring  Gingival blødning |  |  |
| *Hud og subkutane væv* | Udslæt  Ekkymoser |  |  |  |
| *Nyrer og urinveje* | Hæmaturi |  |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Blødning i kar ved injektionssted  Blødning ved injektionssted |  |  |  |
| *Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer* | Kontusion | Blødning efter behandling | Subkutant hæmatom |  |

Hos patienter med eller uden tidligere tilfælde af TIA eller slagtilfælde var incidensen af slagtilfælde i det kliniske fase 3-forsøg som følger (se pkt. 4.4):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tidligere tilfælde af TIA eller slagtilfælde | Prasugrel | Clopidogrel |
| Ja (N=518) | 6,5% (2,3% ICH\*) | 1,2% (0% ICH\*) |
| Nej (N=13090) | 0,9% (0,2% ICH\*) | 1,0% (0,3% ICH\*) |

*\*ICH=intrakraniel blødning.*

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering af prasugrel kan medføre forlænget blødningstid og efterfølgende blødningskomplikationer.

Behandling

Der er ingen tilgængelige data om en antidot til den farmakologiske effekt af prasugrel. Hvis der er behov for hurtig korrektion af forlænget blødningstid, kan transfusion med blodplader og/eller andre blodprodukter dog overvejes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocytfunktionshæmmende midler eksklusive heparin, ATC- kode: B 01 AC 22

**Virkningsmekanisme/farmakodynamisk virkning**

Prasugrel er en inhibitor af trombocytaktivering og aggregering gennem den irreversible binding af dets aktive metabolit til P2Y12-klassen af ADP-receptorer på trombocytter. Eftersom trombocytter deltager i initieringen og/eller udviklingen af trombotiske komplikationer ved aterosklerotisk sygdom, kan hæmning af trombocytfunktionen medføre reduktion i antallet af kardiovaskulære tilfælde såsom død, myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Efter en loading-dosis på 60 mg prasugrel forekommer en hæmning af ADP-induceret trombocytaggregering efter 15 minutter med 5 µM ADP og efter 30 minutter med 20 µM. Prasugrels maksimale hæmning af ADP-induceret trombocytaggregering er 83 % med 5 µM ADP og 79 % med 20 µM ADP. I begge tilfælde blev der for 89 % af de raske forsøgspersoner og patienter med stabil aterosklerose opnået mindst 50 % hæmning af trombocytaggregering efter 1 time. Prasugrelmedieret hæmning af trombocytaggregering viser lav varians imellem forsøgspersonerne (9 %) og hos forsøgspersonerne (12 %) med både 5 µM og 20 µM ADP. Den gennemsnitlige steady state-hæmning af trombocytaggregeringen var henholdsvis 74 % og 69 % for 5 µM og 20 µM ADP og blev nået efter 3 til 5 dages administration af en vedligeholdelsesdosis på 10 mg prasugrel med en forudgående loading-dosis på 60 mg. Mere end 98 % af forsøgspersonerne havde ≥ 20 % hæmning af trombocytaggregering under vedligeholdelsesdosering.

I løbet af 7 til 9 dage efter administration af en enkelt loading-dosis på 60 mg prasugrel og i løbet af 5 dage efter seponering af vedligeholdelsesdosis ved steady state vendte trombocytaggregationen gradvist tilbage til baselineværdierne.

Data om behandlingsskift

Efter administration af 75 mg clopidogrel en gang daglig i 10 dage, blev 40 raske forsøgspersoner skiftet til prasugrel 10 mg en gang daglig med eller uden en loading-dosis på 60 mg. Der blev observeret den samme eller højere hæmning af trombocytaggregeringen med prasugrel. Skiftet direkte til prasugrel 60 mg loading-dosis gav den hurtigste indtræden af højere trombocythæmning. Efter administration af en 900 mg loading-dosis af clopidogrel (med ASA), blev 56 forsøgspersoner med AKS behandlet i 14 dage med enten 10 mg prasugrel en gang daglig eller 150 mg clopidogrel en gang daglig og derpå skiftet til enten 150 mg clopidogrel eller 10 mg prasugrel i yderligere 14 dage. Der blev observeret højere hæmning af trombocytaggregering hos de patienter, som blev skiftet til 10 mg prasugrel, sammenlignet med dem, som blev behandlet med 150 mg clopidogrel. I et studie, hvor 276 AKS-patienter, der undergik PCI, blev skiftet fra en initial loading-dosis på 600 mg clopidogrel eller placebo, indgivet ved ankomst til hospitalet før koronarangiografi, til en 60 mg loading-dosis prasugrel, indgivet på tidspunktet for perkutan koronar intervention (PCI), resulterede dette i en tilsvarende øget hæmning af trombocytaggregationen i de 72 timer, som studiet varede.

**Klinisk virkning og sikkerhed**

Akut Koronarsyndrom (AKS)

Fase 3 TRITON-undersøgelsen sammenlignede prasugrel med clopidogrel, både administreret i kombination med ASA og anden standardterapi. TRITON var et internationalt multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, parallelgruppeforsøg med 13.608 patienter. Patienterne havde AKS med moderat til høj risiko UA, NSTEMI eller STEMI og blev behandlet med PCI.

De patienter, som havde UA/NSTEMI med symptomer indenfor 72 timer eller STEMI med symptomer mellem 12 timer til 14 dage, blev randomiseret efter kendskab til koronaranatomi. Patienter med STEMI med symptomer indenfor 12 timer og planlagt til primær PCI kunne randomiseres uden der var kendskab til koronaranatomi. For alle patienterne kunne loading-dosis administreres til enhver tid mellem randomisering og 1 time efter, at patienten forlod katerisationslaboratoriet.

De patienter, som var randomiseret til at få prasugrel (60 mg loading-dosis efterfulgt af 10 mg en gang daglig) eller clopidogrel (300 mg loading-dosis efterfulgt af 75 mg en gang daglig), blev behandlet i 14,5 måneder i gennemsnit (maksimum på 15 måneder med et minimum på 6 måneders opfølgning). Patienterne fik også ASA (75 mg til 325 mg en gang daglig). Enhver brug af thienopyridin indenfor 5 dage før inkludering var et eksklusionskriterie. Andre behandlinger såsom heparin og GPIIb/IIIa- inhibitorer blev administreret som skønnet af lægen. Omkring 40 % af patienterne (i hver behandlingsgruppe) fik GPIIb/IIIa-inhibitorer til støtte for PCI (der er ingen tilgængelig information om den anvendte type af GPIIb/IIIa-inhibitor). Omkring 98 % af patienterne (i hver af behandlingsgrupperne) fik antitrombiner (heparin, lavmolekylært heparin, bivalirudin eller andet stof) direkte til støtte for PCI.

Forsøgets primære endepunkt var tiden til første tilfælde af kardiovaskulær (CV) død, ikke-letalt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-letalt slagtilfælde. Analysen af det sammensatte endepunkt i den totale AKS-population (kombinerede UA/NSTEMI- og STEMI-kohorter) var betinget af en påvist statistisk forskel til fordel for prasugrel versus clopidogrel i UA/STEMI-kohorten (p < 0.05).

*Total AKS population*

Sammenlignet med clopidogrel viste prasugrel større effekt i reduktion af det primære sammensatte endepunkt såvel som det præspecificerede sekundære endepunkt, inklusive stenttrombose (se tabel 3). Fordelen ved prasugrel viste sig inden for de første 3 dage og varede ved til slutningen af forsøget. Den større effekt var ledsaget af en stigning i større blødninger (se pkt.4.4 og 4.8). Patientpopulationen bestod af 92 % kaukasiere, 26 % kvinder og 39 % ≥ 65 år. De fordele, som var forbundet med prasugrel, var uafhængige af brugen af andre akutte og langtidsvirkende kardiovaskulære terapier, herunder heparin/lavmolekylært heparin, bivalirudin, intravenøs brug af GPIIb/IIIa-inhibitorer, lipidsænkende lægemidler, betablokkere og angiotensinkonverterende enzymhæmmere. Virkningen af prasugrel var uafhængig af den indgivne ASA dosis (75 mg til 325 mg en gang daglig). Brug af orale antikoagulantia, antitrombosemidler uden for forsøget og vedvarende NSAIDs var ikke tilladt i TRITON. I den totale AKS-population var prasugrel forbundet med en lavere incidens af CV død, ikke-letale MI eller ikke-letale slagtilfælde sammenlignet med clopidogrel, uafhængigt af baseline- karakteristika såsom alder, køn, legemsvægt, geografisk region, brug af GPIIb/IIIa-inhibitorer og stenttype. Fordelen skyldtes primært et signifikant fald i ikke-letale MI (se tabel 3). Forsøgspersoner med diabetes havde signifikant reduktion i det primære og alle sekundære sammensatte endepunkter.

Den observerede fordel ved prasugrel hos patienter ≥ 75 år var mindre end den, som blev observeret hos patienter < 75 år. Patienter ≥ 75 år havde øget risiko for blødning, inklusive letale risici (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8). De patienter ≥ 75 år, hos hvem fordelen ved prasugrel var mest tydelig, omfattede dem med diabetes, STEMI, højere risiko for stenttromboser eller tilbagevendende hændelser.

Der var ingen reduktion i primære sammensatte endepunktshændelser for de patienter,som havde en sygehistorie med TIA eller en sygehistorie med iskæmisk slagtilfælde mere end 3 måneder før prasugrelbehandling.

**Tabel 3: Patienter med endepunktshændelser i TRITON primæranalysen**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endepunktshændelser** | **Prasugrel +ASA** | **Clopidogrel +ASA** | **Hazard Ratio (HR)**  **(95% konfidensinterval)** | **p-værdi** |
| **Total AKS** | **(N = 6813)**  **%** | **(N = 6795)**  **%** | 0,812 (0,732; 0,902) | < 0,001 |
| **Hændelser i det primære sammensatte**  Kardiovaskulær (CV) død, ikke-letal MI eller ikke letalt slagtilfælde | 9,4 | 11,5 |
| **Individuelle primære endepunktshændelser** | | | | |
| CV død | 2,0 | 2,2 | 0,886 (0,701; 1,118) | 0,307 |
| Ikke-letalt myokardieinfarkt | 7,0 | 9,1 | 0,757 (0,672; 0,853) | < 0,001 |
| Ikke-letalt slagtilfælde | 0,9 | 0,9 | 1,016 (0,712; 1,451) | 0,930 |
| **UA/NSTEMI**  **Hændelser i det primære sammensatte** | **(N = 5044)**  **%** | **(N = 5030)**  **%** |  |  |
| CV død, ikke-letalt MI eller ikke-letalt slagtilfælde | 9,3 | 11,2 | 0,820 (0,726; 0,927) | 0,002 |
| CV død | 1,8 | 1,8 | 0,979 (0,732,1,309) | 0,885 |
| Ikke-letalt myokardieinfarkt | 7,1 | 9,2 | 0,761 (0,663,0,873) | < 0,001 |
| Ikke-letalt slagtilfælde | 0,8 | 0,8 | 0,979 (0,633,1,513) | 0,922 |
| **STEMI**  **Hændelser i det primære sammensatte** | **(N = 1769)**  **%** | **(N = 1765)**  **%** |  |  |
| CV død, ikke-letalt MI eller ikke-letalt slagtilfælde | 9,8 | 12,2 | 0,793 (0,649; 0,968) | 0,019 |
| CV død | 2,4 | 3,3 | 0,738 (0,497,1,094) | 0,129 |
| Ikke-letalt myokardieinfarkt | 6,7 | 8,8 | 0,746 (0,588,0,948) | 0,016 |
| Ikke-letalt slagtilfælde | 1,2 | 1,1 | 1,097 (0,590,2,040) | 0,770 |

I den totale AKS-population viste en analyse af hvert af de sekundære endepunkter en signifikant fordel (p < 0.001) ved prasugrel sammenlignet med clopidogrel. Disse inkluderede endelig eller mulig stenttrombose ved forsøgets slutning (0,9 % mod 1,8 %, HR 0,498, CI 0,364, 0,683), CV død, ikke- letalt MI eller akut revaskularisering (urgent target vessel revascularisation) i løbet af 30 dage (5,9 % mod 7,4 %, HR 0,784, CI 0,688, 0,894), alle dødsfald, ikke-fatalt MI eller ikke-fatalt slagtilfælde til forsøgets afslutning (10,2 % mod 12,1 %, HR 0,831, CI 0,751, 0,919); CV død, ikke-letalt MI, ikke- letalt slagtilfælde eller genindlæggelse med iskæmisk hjertesygdom ved studiets afslutning (11,7 % mod 13,8 %, HR 0,831, CI 0,762, 0,921). Analyse af alle dødsårsager viste ingen signifikant forskel mellem prasugrel og clopidogrel i den totale AKS-population (2,76 % mod 2,90 %), i UA/NSTEMI- populationen (2.58 % mod 2.41 %) og i STEMI-populationen (3.28 % vs 4.31 %).

Prasugrel var forbundet med en reduktion på 50 % i stenttrombose i løbet af opfølgningsperiodens 15 måneder. Reduktionen af stenttrombose med prasugrel blev observeret både tidligt og efter 30 dage for både rene metalstents og medicingivende stents.

I en analyse af de patienter, som overlevede et iskæmisk tilfælde, blev prasugrel forbundet med en reduktion i incidensen af efterfølgende primære endepunktshændelser (7,8 % for prasugrel mod 11,9 % for clopidogrel).

I en analyse af det endepunkt, der kombinerer død uanset årsag, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke- letalt slagtilfælde og ikke-CABG-relateret TIMI større blødning gav prasugrel bedre resultater end clopidogrel (risikoforhold 0,87, 95 %, CI 0,79 til 0,95, p = 0.004), selvom der var øget blødning med prasugrel. For hver 1000 patienter, som blev behandlet med prasugrel, var der i TRITON 22 færre patienter med myokardieinfarkt og 5 flere med ikke-CABG-relateret TIMI større blødninger sammenlignet med patienter i behandling med clopidogrel.

Resultater fra et farmakodynamisk/farmakogenetisk studie med 720 asiatiske patienter med AKS PCI viste, at der blev opnået en bedre hæmning af trombocytfunktionen med prasugrel sammenlignet med clopidogrel. Studiet viste endvidere, at 60 kg prasugrel loading-dosis/10 mg vedligeholdelsesdosis er en passende dosering til asiatiske patienter, som vejer mindst 60 kg, og som er yngre end 75 år (se pkt. 4.2).

I et 30-måneders studie (TRILOGY–ACS) med 9.326 patienter med UA/NSTEMI AKS, behandlet medicinsk uden revaskularisering (ikke godkendt indikation), reducerede prasugrel ikke hyppigheden af det sammensatte endepunkt kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi signifikant sammenlignet med clopidogrel. Andelen af TIMI større blødning (inklusive livstruende, dødelige og ICH) var sammenlignelige hos prasugrel- og clopidogrelbehandlede patienter. Patienter ≥ 75 år eller under 60 kg (N=3.022) blev randomiseret til 5 mg prasugrel. Som hos patienter < 75 år og ≥ 60 kg, som blev behandlet med 10 mg prasugrel, var der ingen forskel i de kardiovaskulære resultater mellem 5 mg prasugrel og 75 mg clopidogrel. Andelen af større blødning var ens hos patienter behandlet med 5 mg prasugrel og 75 mg clopidogrel. Prasugrel 5 mg gav en større antitrombotisk effekt end clopidogrel 75 mg. Prasugrel skal bruges med forsigtighed hos patienter ≥ 75 år og hos patienter, der vejer < 60 kg (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

I et 30-dages studie (ACCOAST) med 4.033 patienter, som havde NSTEMI med forhøjet troponin, og hvor koronarangiografi efterfulgt af PCI var planlagt indenfor 2 til 48 timer efter randomisering, havde de patienter, som fik en 30 mg loading-dosis gennemsnitligt 4 timer før koronarangiografi efterfulgt af en 30 mg loading-dosis på tidspunktet for PCI (n=2.037), en øget risiko for non-CABG-blødning i forbindelse med indgrebet og ingen yderligere fordele sammenlignet med de patienter, som fik en 60 mg loading-dosis på tidspunktet for PCI (n=1.996). Specifikt reducerede prasugrel ikke signifikant hyppigheden af det sammensatte endepunkt kardiovaskulær (CV) død, myokardieinfarkt (MI), apopleksi, akut revaskularisering (UR) eller glykoprotein (GP) IIb/IIIa-inhibitor som redningsbehandling indenfor 7 dage efter randomisering hos patienter, der fik prasugrel før koronarangiografi sammenlignet med patienter, som fik den fulde prasugrel loading-dosis på tidspunktet for PCI, og hyppigheden af det væsentlige sikkerhedsmål for alle TIMI større blødninger (CABG- og non-CABG-hændelser) indenfor 7 dage efter randomisering for alle behandlede patienter var signifikant højere hos de patienter, som fik prasugrel før koronarangiografi i forhold til de patienter, som fik den fulde prasugrel loading-dosis på tidspunktet for PCI. Loading-dosis skal derfor indgives på tidspunktet for PCI hos UA/NSTEMI-patienter, hvor koronarangiografi udføres indenfor 48 timer efter indlæggelse. (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8)

Pædiatrisk population

I fase III-studiet TADO blev brugen af prasugrel (n=171) vs placebo (n=170) undersøgt til reduktion af vaso-okklusiv krise hos patienter med seglcelleanæmi i alderen 2 år og op til 18 år. Studiet mødte ikke de primære eller sekundære endepunkter. Overordnet blev der ikke identificeret ny sikkerhedsinformation for prasugrel monoterapi i denne patientgruppe.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Prasugrel er et prodrug og er hurtigt metaboliseret in vivo til en aktiv metabolit og inaktive metabolitter. Den aktive metabolits eksponering (AUC) har moderat til lav varians imellem forsøgspersoner (27 %) og hos forsøgspersoner (19 %). Prasugrels farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, patienter med stabil aterosklerose og patienter, som gennemgår perkutant koronarindgreb.

Absorption

Absorptionen og metabolismen af prasugrel er hurtig, og maksimal plasmakoncentration (Cmax) af den aktive metabolit nås på ca. 30 minutter. Den aktive metabolits eksponering (AUC) øges proportionalt over det terapeutiske dosisområde. I et forsøg med raske forsøgspersoner var AUC af den aktive metabolit upåvirket af et måltid med højt fedt- og kalorieindhold, men Cmax blev sænket med 49 %, og tiden for at nå Cmax (Tmax) blev øget fra ½ time til 1½ time. Prasugrel blev administreret uden hensyn til føde i TRITON. Prasugrel kan derfor administreres uden hensyn til føde. Det er dog muligt, at administration af prasugrel loading-dosis under faste kan give den hurtigst indsættende virkning (se pkt. 4.2).

Fordeling

Den aktive metabolits binding til humant serumalbumin (4 % bufferopløsning) var 98 %.

Biotransformation

Prasugrel er ikke påvist i plasma efter oral administration. Det hydrolyseres hurtigt i tarmen til en thiolacton, som et enkelt trin af cytokrom P450-metabolismen derpå omdanner til den aktive metabolit. CYP3A4 og CYP2B6 er de primære enzymer, CYP2C9 og CYP2C19 medvirker i mindre udstrækning. Den aktive metabolit metaboliseres yderligere i to inaktive forbindelser ved S- methylering eller konjugering med cystein.

Hos raske forsøgspersoner, patienter med stabil aterosklerose og patienter med AKS, som fik prasugrel, gav genetisk variation i CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19 ingen relevant virkning på prasugrels farmakokinetik eller dets hæmning af trombocytaggregeringen.

Elimination

Ca. 68 % af prasugreldosis udskilles som inaktive metabolitter i urinen og 27 % i fæces. Den aktive metabolit har en eliminationshalveringstid på omkring 7,4 timer (fra 2 til 15 timer).

Farmakodynamik hos særlige grupper

*Ældre patienter*

I et forsøg med raske forsøgspersoner mellem 20 og 80 år havde alder ingen signifikant virkning på prasugrels farmakokinetik eller dets hæmning af trombocytaggregeringen. I det store kliniske fase 3- forsøg var den estimerede gennemsnitlige eksponering (AUC) af den aktive metabolit 19 % højere hos meget gamle patienter (≥ 75 år) sammenlignet med forsøgspersoner < 75 år. Prasugrel bør anvendes med forsigtighed til patienter ≥ 75 år på grund af den potentielle blødningsrisiko hos denne befolkningsgruppe (se pkt. 4.2 og 4.4). I et studie med patienter med stabil aterosklerose var det gennemsnitlige AUC for den aktive metabolit omtrent halvt så stort hos patienter ≥ 75 år, der fik 5 mg prasugrel, som hos patienter < 65 år, der fik 10 mg prasugrel. Den antitrombotiske virkning af 5 mg var reduceret, men var ikke-inferior sammenlignet med 10 mg.

*Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh-klasse A og B). Prasugrels farmakokinetik og dets hæmning af trombocytaggregering var ens hos forsøgspersoner med mild til moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Prasugrels farmakokinetik og farmakodynamik hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. Prasugrel må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Prasugrels farmakokinetik og dets hæmning af trombocytaggregering er den samme hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30<50 ml/min/1,73m2) som hos raske forsøgspersoner. Prasugrelmedieret hæmning af trombocytaggregeringen var ligeledes den samme hos patienter med ESRD, som havde behov for hæmodialyse, sammenlignet med raske forsøgspersoner, på trods af at Cmax og AUC af den aktive metabolit faldt henholdsvis 51% og 42% hos ESRD patienter.

*Legemsvægt*

Den gennemsnitlige eksponering (AUC) af prasugrels aktive metabolit er ca. 30 til 40 % højere hos raske forsøgspersoner og patienter med en legemsvægt på < 60 kg sammenlignet med dem, som vejer ≥ 60 kg. Prasugrel bør anvendes med forsigtighed til patienter med legemsvægt < 60 kg på grund af den potentielle blødningsrisiko hos denne gruppe (se pkt. 4.4). I et studie med patienter med stabil aterosklerose var det gennemsnitlige AUC for den aktive metabolit 38 % lavere hos patienter < 60 kg, som fik 5 mg prasugrel, end hos patienter ≥ 60 kg, som fik 10 mg prasugrel. Den antitrombotiske virkning af 5 mg var sammenlignelig med virkningen af 10 mg.

*Etnicitet*

I klinisk farmakologiske forsøg var AUC af den aktive metabolit efter justering for legemsvægt ca. 19 % højere hos kinesiske, japanske og koreanske forsøgspersoner sammenlignet med kaukasiere. Dette skyldtes især højere eksponering hos asiater < 60 kg. Der er ingen forskel i eksponering blandt kinesiske, japanske og koreanske forsøgspersoner. Eksponering hos forsøgspersoner af afrikansk og latin-amerikansk afstamning er sammenlignelig med den for kaukasiere. Der tilrådes ingen dosisjustering baseret på etnicitet alene.

*Køn*

Hos raske forsøgspersoner og patienter er prasugrels farmakokinetik ens hos mænd og kvinder.

*Pædiatrisk population*

Prasugrels farmakokinetik og farmakodynamik er ikke evalueret hos en pædiatrisk population (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. I prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Toksikologiforsøg på embryo-fosterudvikling hos rotter og kaniner viste ingen tegn på misdannelser på grund af prasugrel. Ved en meget høj dosis (> 240 gange den anbefalede daglige humane vedligeholdelsesdosis på basis af mg/m2), som påvirkede moderens kropsvægt og/eller fødeindtagelse, var der et let fald i afkommets legemsvægt (i forhold til kontroller). I præ- og postnatale rotteforsøg havde den maternelle behandling ingen virkning på adfærden eller reproduktiv udvikling af afkommet ved doser op til en eksponering 240 gange den anbefalede daglige humane vedligeholdelsesdosis (baseret på mg/m2).

Der blev ikke observeret nogen stofrelaterede tumorer i et 2-årigt rotteforsøg med eksponeringer af prasugrel, på op til mere end 75 gange den anbefalede terapeutiske eksponering hos mennesker (baseret på plasmaeksponeringer for den aktive og de vigtigste metabolitter i det humane kredsløb). Der var en øget incidens af tumorer (hepatocellulære adenomer) hos mus eksponeret gennem 2 år med høje doser (< 75 gange human eksponering), men dette blev betragtet sekundært til prasugrelinduceret enzyminduktion. Den gnaverspecifikke association af levertumorer og stofinduceret enzyminduktion er veldokumenteret i litteraturen. Stigningen i levertumorer ved administration af prasugrel til mus betragtes ikke som en relevant human risiko.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Macrogol 4000

Poloxamerer 188

Fumarsyre (til justering af pH)

Croscarmellosenatrium

Silica, hydrofob, kolloidal

Mannitol

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

Jernoxid, gul (E172) – *kun for 5 mg*

Jernoxid, rød (E172) – *kun for 10 mg*

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 mg

18 måneder.

10 mg

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 mg

Blister (OPA/Alu/PE+DES//Alu/PE), i æske.

Pakningsstørrelser: 28, 30 og 84 stk.

10 mg

Blister (OPA/Alu/PE+DES//Alu/PE), i æske.

Pakningsstørrelser: 28, 30, 84 og 90 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

Medborgarplatsen 25

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 59328

10 mg: 59329

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. august 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. januar 2023